



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE  
MÉXICO**

---

---



**FACULTAD DE ODONTOLÓGIA**

POSTURA DEL ODONTÓLOGO ANTE EL  
PACIENTE CON TERAPIA DE  
BISFOSFONATOS,  
SU DIAGNÓSTICO, MANEJO Y PRONÓSTICO.

**T E S I N A**

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

**C I R U J A N O   D E N T I S T A**

**P R E S E N T A:**

ROUSSEL ENRIQUE HERNÁNDEZ ROBLEDO

TUTOR: Mtro. ISRAEL MORALES SÁNCHEZ

MÉXICO, D.F.

2015



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.

## **Dedicatoria y agradecimientos.**

En primer lugar agradezco al Gran Arquitecto del Universo, a mi querida Nación y a la Universidad Nacional Autónoma de México, el verdadero cambio positivo en el país, será producto del trabajo, unión y desarrollo intelectual de la población.

Este trabajo está dedicado a mis padres, no tengo palabras para agradecer el apoyo y amor que me han dado toda la vida. Siempre han sido y siguen siendo un ejemplo de esfuerzo, constancia, paciencia y cariño. Gracias por llenar este parpadeo en el tiempo llamado vida, con buenos y malos momentos, risas, lágrimas, paseos y con tantas experiencias juntos. Son mi núcleo, una construcción sólida de 4 columnas en la que siempre encuentro seguridad y de la cual agradezco al Creador por juntar en mi camino, no habría logrado nada de no ser por ustedes.

Rodolfo, gracias por mantener siempre una mente abierta, por ser un hombre tanto virtuoso como inteligente al que siempre he admirado, y por ser esa "bella persona" toda la vida, que contagia su estado de ánimo a quienes le rodean. Nuestra relación ha tenido altas y bajas y es gracias a esto, que puedo decir sinceramente que mi padre, es también mi gran amigo. ¡Te amo pa!

Tita, gracias por ser mi mamá. La admiración que le tengo a tu crecimiento tanto académico como personal siempre es un motor para levantarme y seguir adelante. Eres una gran mamá, una gran mujer, siempre de pie, siempre cariñosa, aún cuando la situación requiere firmeza. Te estaré agradecido toda la vida. ¡Te amo mutti!

Le dedico también este trabajo a la que en otro tiempo fuera mi gran enemiga sólo porque no me prestaba su triciclo. Sin darme cuenta se convirtió en la persona que mas amo en el mundo. Gracias hermosa de ojos verdes, porque crecer a tu lado ha sido una bendición. Odeth, ¡Te amo hermana!

Edgar, gracias hippie por todas las experiencias y el tiempo a tu lado, por acompañarme a nadar alto entre las nubes, los atardeceres en la playa y los paseos en la selva. Eres una persona, con la que he aprendido mucho de mi mismo. Nunca terminaré de estar agradecido por eso. ¡Muchos Mai-Tais sheep! ¡Te quiero mucho!

Laura y Jacky Cisneros, gracias por siempre recibirme en su hogar con comida chatarra en un tazón y el corazón en la mano, no recuerdo un solo día en que no me hicieran reír o que no me sintiera a gusto con ustedes. A Viriwonka, por llenar mi tiempo en la facultad de risas y bilis, lanzarte aquella bola de estambre el primer día, definitivamente valió la pena. Dicen que los amigos son los hermanos que uno escoge y con ustedes compruebo totalmente cierto. ¡Las quiero mucho puchi-poos!

A Victor y Armando, mis compañeros de videojuegos y hamburguesas. ¡Los quiero mucho hermanos! Un placer crecer junto a ustedes.

A Pao Flowers, por hacer llevadero y emocionante mi último año en la carrera. Por reírte de mis increíbles trabajos y compartir parte de tu vida, conmigo, te adoro mi amor.

Sofi, Giovani, Zazu y Celina, el inevitable paso del tiempo nos puede alejar de algunas personas, pero no de aquellas que están cuando los has necesitado, me conocieron en una época de transición y madurez emocional, y aunque no lo sepan, su amistad me mantuvo con los pies en la tierra. ¡Los quiero mucho amigos! Sigamos viajando.

A Doña Vita, Mario, Eva y Lili, por todo el cariño y el apoyo.

Y a ti, mi primer gran amor. Por esa relación corta y tortuosa, pero que me hizo sentir vivo. Mil gracias por todo el apoyo y paciencia. Mil gracias por ser tu. ¡Te quiero mucho!

---

# Indice

---

1. Introducción.....	1
2. Objetivos.....	3
3. Planteamiento del problema.....	4
4. Justificación.....	4
5. Antecedentes.....	5
6. Generalidades de Tejido Óseo.....	9
7. Bisfosfonatos.....	22
a. Clasificación .....	22
b. Indicaciones .....	24
c. Precauciones y contraindicaciones .....	29
d. Farmacología .....	31
e. Efectos secundarios.....	35
8. Osteonecrosis de los maxilares asociada al uso de Bisfosfonatos... 39	
a. Epidemiología.....	41
b. Cuadro clínico.....	41
c. Diagnósticos diferenciales .....	43
d. Factores de riesgo.....	44
e. Diagnóstico.....	50
f. Clasificación (Estadios Clínicos).....	54
8. Manejo odontológico. ....	60
a. En pacientes sin ONM .....	60
b. Manejo odontológico por estadios con ONMB.....	62
9. Casos Clínicos.....	71
10. Discusión.....	77
11. Conclusiones.....	79
12. Referencias Bibliográficas.....	81

---

## Introducción

---

Los bisfosfonatos (BF) constituyen un grupo de fármacos empleados en la actualidad en el tratamiento de enfermedades metabólicas óseas entre las que destacan la osteoporosis, el mieloma múltiple, la enfermedad de Paget y las metástasis óseas asociadas al carcinoma de glándula mamaria o de próstata. Su principal efecto farmacológico es la inhibición de la resorción ósea, mediante una disminución de la actividad de los osteoclastos. <sup>1, 2.</sup>

Los BF son fármacos generalmente bien tolerados y sus efectos adversos que son poco frecuentes consisten en fatiga, artralgia, náuseas, daño en la función renal y osteonecrosis avascular de los maxilares. Esta última, involucra una osteomielitis crónica de evolución lenta que no tiende a la curación y puede conllevar a exposición ósea e infecciones. <sup>3</sup>

La osteonecrosis ha sido asociada a una gran variedad de causas en pacientes con cáncer, incluyendo quimioterapia, radioterapia, corticoesteroides y recientemente BF.<sup>4</sup> náuseas

La administración de los BF se puede realizar por dos vías: oral e intravenosa. Los administrados por vía intravenosa (IV) son usados principalmente en el tratamiento de padecimientos oncológicos, mientras que los administrados por vía oral (VO) están indicados principalmente para el tratamiento de la osteoporosis. <sup>5</sup>

En pediatría se emplean en el tratamiento de osteogénesis imperfecta, displasia fibrosa de huesos (Síndrome de McCune-Allbright), anomalías de la matriz ósea o en defectos de mineralización (por

ejemplo osteoporosis idiopática juvenil, hipercalcemia maligna, entre otras) debiendo recalcar que su uso en niños puede inhibir la resorción radicular y ósea.<sup>6</sup>

El riesgo de desarrollar lesiones óseas es multifactorial, pero depende principalmente de la potencia del fármaco, el tiempo que se lleve bajo tratamiento con BF y la vía de administración, siendo la intravenosa la que supone un mayor riesgo para el paciente de producir osteonecrosis.<sup>7</sup>

La correcta y completa elaboración de la historia clínica, constituye el punto de partida de todas las medidas de diagnóstico y profilaxis de la osteonecrosis de los maxilares relacionada al uso de BF.

---

## Objetivos

---

1. Identificar el cuadro clínico inicial para la sospecha de un diagnóstico de Osteonecrosis de los Maxilares.
2. Identificar los factores predisponentes para el desarrollo de la Osteonecrosis de los Maxilares.
3. Identificar las pruebas auxiliares para el diagnóstico de la Osteonecrosis de los maxilares, así como el estadiaje de las lesiones.
4. Conocer el manejo interdisciplinario de los pacientes con ONM en los diferentes estadios de la enfermedad.
5. Identificar las variables que determinan el curso y pronóstico de los pacientes con ONM.



---

## Planteamiento del problema

---

El desarrollo de nuevos fármacos ha permitido aumentar la calidad y cantidad de vida de pacientes con algunos padecimientos crónico degenerativos. En concreto, el uso de BF ha mejorado el pronóstico de pacientes con enfermedades neoplásicas que tienen frecuente incursión en tejido óseo, ya sea primaria o debida a metástasis, como ocurre en la enfermedad ósea de Paget, la osteoporosis, osteopenia, o carcinoma de próstata o de glándula mamaria.

Sin embargo, la farmacocinética y farmacodinamia de las sustancias activas puede desarrollar efectos adversos que si bien no son deseados, deben ser considerados. Tal es el caso de los BF, que si bien es cierto que son coadyuvantes en terapias antineoplásicas para reducir la migración a tejido óseo, también lo es que aumentan la probabilidad de desarrollar lesiones como la osteonecrosis de los maxilares.

---

## Justificación

---

Es por lo anterior que el odontólogo debe de conocer el cuadro clínico del paciente bajo tratamiento con BF y el del paciente con osteoquimionecrosis asociada al mismo fármaco, tanto inicial, como en sus diferentes etapas, para poder guiar un manejo adecuado desde el punto de acción odontológica, pero sin perder la interacción con las diversas áreas médicas tratantes del paciente.

---

## Antecedentes

---

Los Bisfosfonatos (erróneamente llamados bifosfonatos o difosfonatos), fueron sintetizados por primera vez a finales de 1800, sin embargo su uso clínico ha sido relativamente reciente. Uno de los primeros BF reportado fue la *Sal disódica 1-hidroxy-1,1-etilen bisfosfonato*, sintetizada en 1897 por Von Baeyer y Hoffmann. La aplicación comercial de este compuesto no ocurrió sino hasta 1960 cuando Blazer y Worms reportaron su uso en soluciones detergentes como agente acomplejante para el calcio y magnesio.<sup>8,9.</sup>

(Nota: un agente acomplejante es aquel que se une a otras moléculas dando una estructura más estable o que impide su precipitación.)<sup>10</sup>

En 1960, Procter & Gamble (P&G) se encontraban investigando el mecanismo de acción del fluoruro en el esmalte y dentina y encontraron que algunos compuestos como el amonio cuaternario o los polifosfatos (incluyendo el pirofosfato), eran muy efectivos para inhibir el crecimiento de cristales en la superficie dental. A la par de esta investigación, buscaban agentes quelantes de calcio que pudieran emplearse en la remoción de cálculo dental. Se consiguió el desarrollo de los agentes quelantes pero se determinó que también dañaban la superficie del esmalte. Fue en este punto ,en 1964, cuando P&G® recibieron la sal disódica Bisfosfonato: 1-hidroxi-1,1-etilideno. (EHDP, etidronato) de la corporación alemana Henkel®, como un compuesto detergente con la capacidad de quelar calcio y magnesio en el agua. Como se mencionó, la investigación de P&G

estaba dirigida a facilitar la remoción de cálculo, por lo que se utilizó la muestra en esmalte dental pulido. Sorprendentemente, no se detectó daño ósea en la superficie del esmalte aún a pesar de ser un excelente quelante de calcio.<sup>9</sup>

Posteriormente, el Profesor Herbert Fleisch del Instituto de Investigación Davos en Suiza, realizó un estudio sobre el completo efecto bloqueante de los polifosfatos en el crecimiento de cristales de hidroxiapatita, después, fue invitado a trabajar en los Laboratorios Valley en Cincinnati de P&G , junto al profesor Graham Russell. El Profesor Fleisch dirigió una investigación mostrando *in vivo* el efecto inhibitor del Etidronato sobre la calcificación ectópica en ratas con hipervitaminosis D. Se demostró además que este fármaco inhibía la disolución de los cristales de hidroxiapatita dando lugar a la hipótesis de que podría retardar la resorción ósea<sup>9</sup>.

En 1967, el Dr. Andrew Basset que estaba familiarizado con el trabajo del Profesor Fleisch, lo contactó para compartir el caso de una paciente de 16 meses de edad con Miositis Osificante Progresiva (MOP), una condición que involucraba la calcificación de los tejidos blandos, los músculos de su pecho se estaban calcificando y su condición se había vuelto crítica debido a una insuficiencia respiratoria. El profesor Fleisch consiguió la autorización por parte de P&G® y la Food and Drug Administration (FDA) para utilizar Etidronato en la paciente, a la que se administraron 10mg/kg diarios de etidronato. Tres días después de iniciado el tratamiento, la inflamación debida a la calcificación ectópica disminuyó.<sup>9</sup>

El tratamiento de la paciente con MOP llevado con etidronato, fue la primera aplicación en humanos que tuvo un BF en medicina, con una

rápida extensión en su aplicación en otros padecimientos como la enfermedad ósea de Paget, en la que el recambio acelerado de hueso (tanto en resorción como en formación) da como resultado un tejido óseo débil y poco estructurado.<sup>9</sup>

Entre 1970 y 1980, se realizó un estudio sobre el efecto del Etidronato en la Enfermedad de Paget, dando resultados positivos, convirtiéndose en el fármaco de elección para el tratamiento de esta enfermedad.<sup>9</sup>

A mediados de la década de los 80's, un programa clínico fue llevado por P&G para determinar la eficacia y seguridad de un régimen cíclico de Etidronato en la prevención y tratamiento de osteoporosis postmenopáusica, estos estudios tempranos demostraron que el Etidronato aumenta de forma considerable la densidad mineral ósea y reduce la tasa de fracturas vertebrales en pacientes con alto riesgo de desarrollarlas. Esto le permitió a la compañía desarrollar el Risedronato sódico (Actonel®), un potente piridinil BF aún usado en la actualidad cuyo uso ha reportado desarrollar de escleritis ocular.<sup>11</sup>

En 1990 Ubios y colaboradores reportaron que el etidronato tenía un efecto positivo en inhibir la formación de hueso en casos de intoxicación aguda de uranio.<sup>12</sup>

En Septiembre de 2002 Berenson y colaboradores, un grupo de oncólogos expertos en mieloma múltiple realizaron una guía para la administración de los BF incluyendo la utilización de dos potentes, el Pamidronato (Aredia® a dosis de 90mg en perfusión IV durante 2h) y el ácido zoledrónico (Zometa®) evaluando periódicamente la función renal e indicando el mantenimiento del tratamiento de manera indefinida a menos que los efectos adversos fueran mayores a los beneficios.<sup>9</sup>

En 2003 se describió por primera vez la aparición de una nueva complicación, la osteonecrosis maxilar (ONM). Las primeras revisiones amplias sobre esta complicación publicadas en la literatura fueron de Marx con 36 casos en 2003, Ruggiero con 63 casos en 2004 y Bagán 10 casos en 2005. Estos efectos adversos secundarios no habían sido detectados en los ensayos clínicos previos a la utilización de estos fármacos y fue en septiembre de 2004 ante las crecientes publicaciones cuando Novartis® junto con la FDA realizan un comunicado anunciando las nuevas complicaciones asociadas, y modifican las recomendaciones en el uso de Zometa® y Aredia® incluyendo la Osteonecrosis (ON) como posible efecto secundario, poniendo en marcha estudios para determinar esta relación.<sup>13</sup>

---

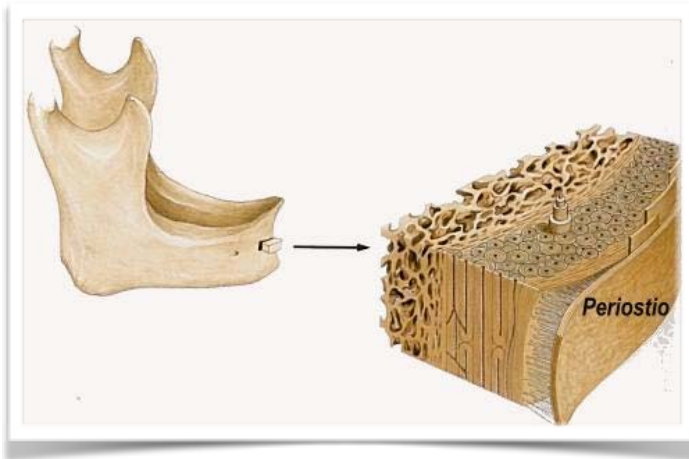
## Generalidades de Tejido Óseo

---

El hueso es una estructura de soporte del cuerpo altamente especializada, caracterizada por su rigidez, dureza y su capacidad de regeneración y reparación. Protege a los órganos vitales, proporciona un espacio para la médula, actúa como una reserva de minerales para la homeostasis de calcio y como reserva de factores de crecimiento y citocinas. El hueso pasa durante la vida por un proceso constante de remodelación para ayudarlo a adaptarse a las fuerzas mecánicas, así como para remover tejido viejo o microdañado, para reemplazarlo por uno nuevo con una capacidad mecánica mayor que permita preservar su fuerza.<sup>14</sup>

Los huesos tienen en su composición dos estructuras: el hueso cortical que es denso y sólido; y el hueso trabecular que está compuesto de placas y barras que forman una red mucho menos compacta que en el hueso cortical. El hueso tiene una superficie exterior llamada periostio y una interior llamada endostio.<sup>14</sup>

El **periostio** es una envoltura de tejido conectivo fibroso que rodea la superficie cortical externa del hueso (Figura 1), excepto en uniones donde el hueso está recubierto de cartílago articular. Contiene vasos sanguíneos, fibras nerviosas y células encargadas de la formación y remodelación ósea. El periostio protege, nutre y ayuda en la formación de hueso, lo que le confiere un papel importante en la reparación de fracturas.<sup>14</sup>



**Figura 1. El periostio rodea la superficie del hueso, y es una estructura vital para la remodelación ósea.**

**Fuente: Atlas de Anatomía Humana UVC**

El **endostio** es una estructura membranosa que recubre la superficie interna del hueso cortical y esponjoso y los canales de los vasos sanguíneos que conforman los canales de Volkmann (Figura 2) a lo cual se conoce desde un punto de vista integral como osteona.<sup>14</sup>



**Figura 2. Fotografía de microscopía de luz polarizada. Se muestra un canal del sistema Haversiano, que transporta sangre y fibras nerviosas, tapizado por endostio. Ampliación x280x10 Fuente: Herve Conge/Science Photo Library**

## FISIOLOGÍA DE LA FORMACIÓN DE HUESOS.

El hueso está compuesto de células formadoras (osteoblastos), células estructurales (osteocitos), células de resorción (osteoclastos), y una matriz no mineralizada de proteínas colágenas y no colágenas llamada matriz osteoide, con minerales inorgánicos depositados dentro de la matriz.<sup>14</sup>

Los **osteoblastos** son células originadas de células mesenquimatosas osteoprogenitoras, en el estroma de la matriz ósea y son responsables de



la síntesis de matriz celular y su subsecuente mineralización. En la etapa de formación ósea, segregan colágeno y otros elementos. Inicialmente se encuentran en la superficie ósea y a medida que segregan los materiales de la matriz ósea, esta los envuelve convirtiéndolos en osteocitos (Figura 3).<sup>14</sup>

**Figura 3. Osteoblasto coloreado de una microscopía electrónica de barrido. Secreta matriz osteoide compuesta de fibrillas de colágena y otras proteínas estructurales, una vez que la matriz osteoide está formada, cristales de calcio y minerales se adhieren a ella formando hueso mineralizado. Ampliación x800 Crédito: Steve Gschmeissner Science Photolibrary**

Los **osteocitos** son las células maduras derivadas de los osteoblastos que constituyen la mayor parte del tejido óseo. Al igual que los osteoblastos, han perdido su capacidad de dividirse por mitosis. Los osteocitos no segregan materiales de la matriz ósea (Figura 4), su función es la de mantener las actividades celulares del tejido óseo como el intercambio de nutrientes y productos de desecho.<sup>14</sup>



**Figura 4. Osteocito en laguna, no se observan filamentos hacia las paredes de la laguna, lo que indica que ha cesado su actividad secretora de matriz osteoide.**

**Fuente: Steve Gschmeissner/Science Photo Library**



Los **osteoclastos** son las únicas células conocidas, con capacidad de resorción ósea. Típicamente multinucleadas, son derivadas de células precursoras mononucleares en el linaje de los monocitos y macrófagos.<sup>14</sup>

Los osteoclastos cuentan con canales iónicos sumamente activos que pueden bombear protones al espacio extracelular, reduciendo con esto el pH lo que inicia la disolución de los minerales del hueso.<sup>15</sup> (Figuras 5 y 6).



**Figura 5. Osteoclasto durante la resorción de la superficie ósea. Fuente: Steve Gschmeissner/Science Photo Library**



**Figura 6. Una vez activados, los osteoclastos producen una cavidad llamada laguna de Howship, formada de la degradación del hueso adyacente. Imagen tomada de Boyle y cols 2003 <sup>15</sup>**

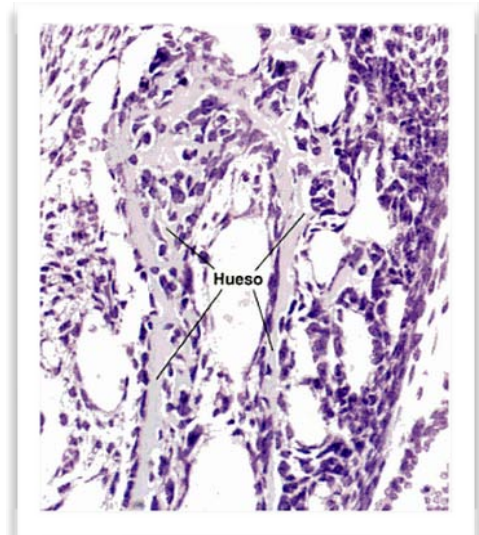
## OSIFICACIÓN.

La osificación (u osteogénesis) es el proceso de formación de hueso nuevo a cargo de los osteoblastos. Estas células y la matriz ósea son los dos elementos más importantes involucrados en la formación de hueso. Este proceso puede ser llevado a cabo de dos formas: la intramembranosa y la endocondral.<sup>14</sup>

### 1. Osificación Intramembranosa.

Este tipo de osificación está caracterizada por la deposición de hueso dentro de un tejido mesenquimatoso primitivo. Algunas células mesenquimáticas alargadas migran del mesodermo embrionario y se acumulan en regiones específicas, fundando los sitios donde se formará el tejido óseo.<sup>14</sup>

Esta condensación celular dentro del tejido mesenquimatoso, es la “membrana” a la que se hace referencia en el término osificación intramembranosa, y será el sitio en el que se inicie el proceso. El tejido recién organizado en los sitios de futura formación ósea adquiere una vascularización mayor, y las células mesenquimáticas acumuladas aumentan de tamaño y se redondean, diferenciándose directamente en osteoblastos que depositan matriz extracelular osteoide no mineralizada (Figura 7). Después, sobre esta matriz se depositan minerales como fosfato cálcico.<sup>16</sup>



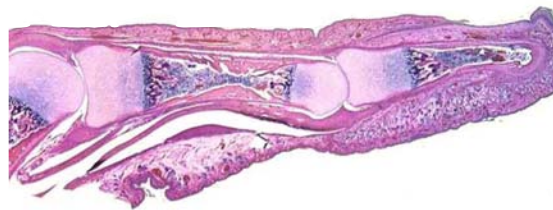
**Figura 7.**  
**Corte de una mandíbula en formación por el proceso de osificación intramembranosa. Fuente: Histología Ross 2008<sup>17</sup>**

Como se mencionó antes, los osteoblastos se encuentran en la superficie del hueso y a medida que segregan los materiales de la matriz ósea, esta los va envolviendo, convirtiéndolos en osteocitos. <sup>14, 16, 17</sup>

## 2. Osificación endocondral.

En la osificación de tipo endocondral un cartílago actúa como precursor del hueso que se pretende formar. De igual forma que en la intramembranosa, el proceso inicia con la proliferación y acumulación de células mesenquimatosas en el sitio donde se desarrollará el futuro hueso. Bajo la influencia de factores de crecimiento específicos como el Factor de crecimiento fibroblástico (FGF), las células mesenquimáticas se diferencian en condroblastos que a su vez, producen matriz cartilaginosa. <sup>17</sup>

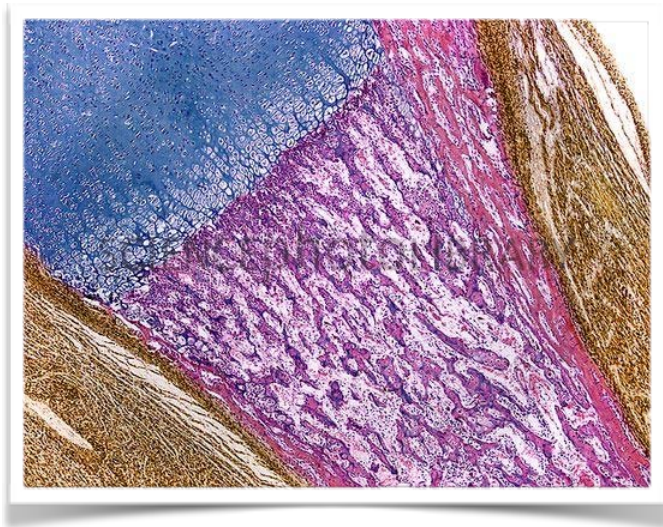
En un principio, se forma un modelo de cartílago hialino con la forma general de menor tamaño, del futuro hueso. Una vez establecido el modelo cartilaginoso experimenta un crecimiento intersticial y por aposición. (Figura 8). El aumento de espesor del futuro hueso, se debe en su mayor parte a la adición de matriz cartilaginosa producida por los condroblastos nuevos diferenciados a partir de la capa condrógena que rodea la masa del cartílago. <sup>17</sup>



**Figura 8. En la osificación endocondral, se forma un modelo en cartílago del hueso a formar, como es visible en este corte histológico de un dedo. Fuente: ISCBS - Osificación endocondral**

El primer signo de osificación es la aparición de un manguito de tejido óseo alrededor del modelo cartilaginoso. En este momento, las células del pericardio en la región media del modelo cartilaginoso, dejan de producir condroblastos y en su lugar se originan osteoblastos (Figura 9). Por ende, el tejido conjuntivo que rodea esta porción del cartílago ya no es fisiológicamente un pericardio sino que, por el cambio de su función y estructura celular ahora se llama periostio. <sup>14</sup>

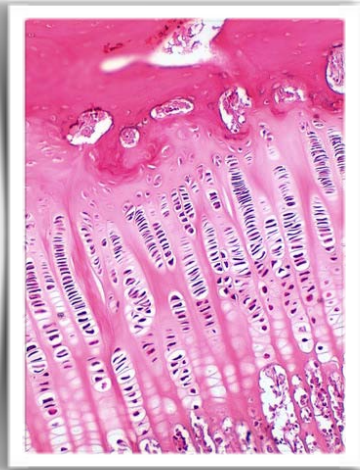
**Figura 9. Osificación endocondral . Las células cartilagosas (azul) son reemplazadas por hueso (púrpura). Fuente: Steve Gschmeissner/Science Photo library.**



En el caso de los huesos largos, se forma alrededor del modelo cartilaginoso en la porción diafisaria del hueso en desarrollo, un manguito distintivo de tejido subperióstico llamado collarete óseo. <sup>14, 17</sup>

Con la formación del collarete óseo perióstico los condrocitos presentes en la región media del modelo cartilaginoso se hipertrofian, lo que se traduce en aumento de la longitud del hueso (Figura 10). <sup>14</sup>

Conforme los condrocitos aumentan de tamaño, la matriz cartilaginosa que les rodea se reabsorbe para formar delgadas placas irregulares de cartílago entre las células hipertróficas, que comienzan a sintetizar fosfatasa alcalina, y al mismo tiempo la matriz cartilaginosa se calcifica.



**Figura 10:** Se observa un fragmento de epífisis constituida por una fina lámina de hueso compacto, eosinófila, en continuidad con la metáfisis. Fuente: practicas de histología UV España. <http://www.uv.es/~histomed/ib/ib2.htm>

La matriz cartilaginosa calcificada impide la difusión de las sustancias nutritivas y causa la muerte de los condrocitos en el modelo del cartílago, dejando espacios cada vez más grandes que permite a los vasos sanguíneos proliferar y vascularizar la cavidad. <sup>14</sup>

Algunas células periósticas migran hacia la cavidad junto con los vasos sanguíneos proliferativos para convertirse en células osteoprogenitoras dentro de la cavidad. Otras células primitivas también llegan a la cavidad y abandonan la circulación para dar origen a la médula ósea. Cuando se degrada y elimina parcialmente el cartílago calcificado, quedan restos con el aspecto de espículas irregulares. Entonces las células osteoprogenitoras se adosan a estas espículas de cartílago calcificado residuales, se convierten en osteoblastos y comienzan a sintetizar matriz osteoide que se deposita sobre el armazón espicular. Al final de este proceso, se ha formado un hueso esponjoso primario. Este hueso esponjoso se reorganiza por la actividad osteoclástica y adición de tejido óseo nuevo, adaptándose al crecimiento continuo del hueso y a las fuerzas físicas que actúan sobre él. <sup>14</sup>

En los extremos del hueso, se conserva una placa transversal cartilaginosa llamada disco epifisiario, este disco tiene la función de mantener el proceso de crecimiento, al conservar una zona de proliferación cartilaginosa que se traducirá en alargamiento óseo y posteriormente en hueso esponjoso. <sup>14</sup>

Cuando una persona alcanza su crecimiento máximo, finaliza la proliferación de cartílago nuevo en el disco epifisiario y este continúa sufriendo cambios que le lleven a la formación y depósito de tejido óseo nuevo, hasta que desaparece por completo. La desaparición del disco epifisiario se conoce como cierre epifisiario, en ese sitio perdura un vestigio del disco, llamada línea epifisiaria, compuesta de tejido óseo. <sup>14,17.</sup>

La mineralización ocurre en las matrices extracelulares de hueso o cartílago, en la dentina, cemento y esmalte. Las matrices de todas estas estructuras, excepto el esmalte, contienen fibrillas colágenas y sustancia fundamental. La mineralización de estas estructuras se produce tanto dentro como fuera de las fibrillas colágenas, en relación con los componentes de la sustancia fundamental. <sup>14</sup>

En el esmalte la mineralización ocurre dentro de la matriz orgánica extracelular secretada por el órgano del esmalte. A pesar de su localización extra-celular y del hecho de que los factores fisicoquímicos son fundamentales para el proceso, la mineralización biológica es un fenómeno regulado por células. <sup>14</sup>

Si el proceso de formación de hueso ocurre en una localización extraesqueletal, recibe el nombre de osificación heterotópica. <sup>14</sup>

## **REMODELACIÓN OSEA.**

La remodelación ósea es un proceso que ocurre durante toda la vida, y consiste en la remoción de hueso “viejo” o debilitado (mediante un proceso llamado resorción ósea) y la aposición de hueso nuevo (a través de un proceso llamado osificación o formación ósea).

Los procesos de remodelación también regulan la reparación o recambio óseo durante el crecimiento y después de alguna lesión como fracturas. La remodelación también responde a las demandas funcionales de las cargas mecánicas a las que esté sometido el hueso. Como resultado, el hueso es añadido donde se requiere y removido donde no. Este proceso es esencial en la preservación de la dureza del hueso y la homeostasis mineral. El balance entre resorción ósea y deposición ósea es determinada por las actividades de los osteoclastos y los osteoblastos, estos dos grupos celulares son también llamados unidades de remodelación. <sup>18</sup>



## FASES DEL REMODELADO OSEO

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

**1. Fase quiescente:** Se le denomina así al estado de reposo del hueso. En esta fase, cierto número de osteoblastos involucrados en la remodelación pueden ser incorporados en la matriz ósea y diferenciarse en osteocitos, otros quedan sobre la superficie ósea como células de revestimiento y otra parte muere por apoptosis.<sup>19</sup>

**2. Fase de activación:** Fase previa a la resorción, determinada por la presencia de microfracturas detectadas por los osteoblastos que recubren la superficie del hueso. Cuando estas células se retraen, permiten la digestión de la membrana endóstica por acción de las colagenasas, provocando la atracción de los osteoclastos provenientes de los vasos sanguíneos al quedar expuesta la superficie mineralizada.<sup>19</sup>

**3. Fase de resorción:** Inicia cuando los osteoclastos se adhieren a la superficie del hueso y comienzan a reabsorberlo en dos etapas: primero disolviendo la matriz mineral (solubilizándola) y posteriormente degradando la matriz osteoide. Esta fase termina con la llegada de macrófagos, que liberan factores de crecimiento.<sup>19</sup>

**3. Fase de formación:** En las zonas de resorción, se produce agrupamiento de preosteoblastos, los cuales son atraídos por los factores de crecimiento previamente liberados. Estos preosteoblastos sintetizan una sustancia cementante sobre la cual se adhiere el nuevo tejido, expresando proteínas morfogenéticas (*bone morphogenic proteins* ó *BMP*) óseas responsables de la diferenciación celular. Posteriormente, los osteoblastos



ya diferenciados sintetizan la sustancia osteoide que llenará las zonas degradadas por los osteoclastos. <sup>19</sup>

**4. Fase de mineralización:** Después de 30 días de haber sido depositada la matriz osteoide, se termina la mineralización completamente a los 6 meses. Concluida esta etapa, el hueso entra nuevamente en una fase quiescente o de reposo. <sup>19</sup> (Figura 11).

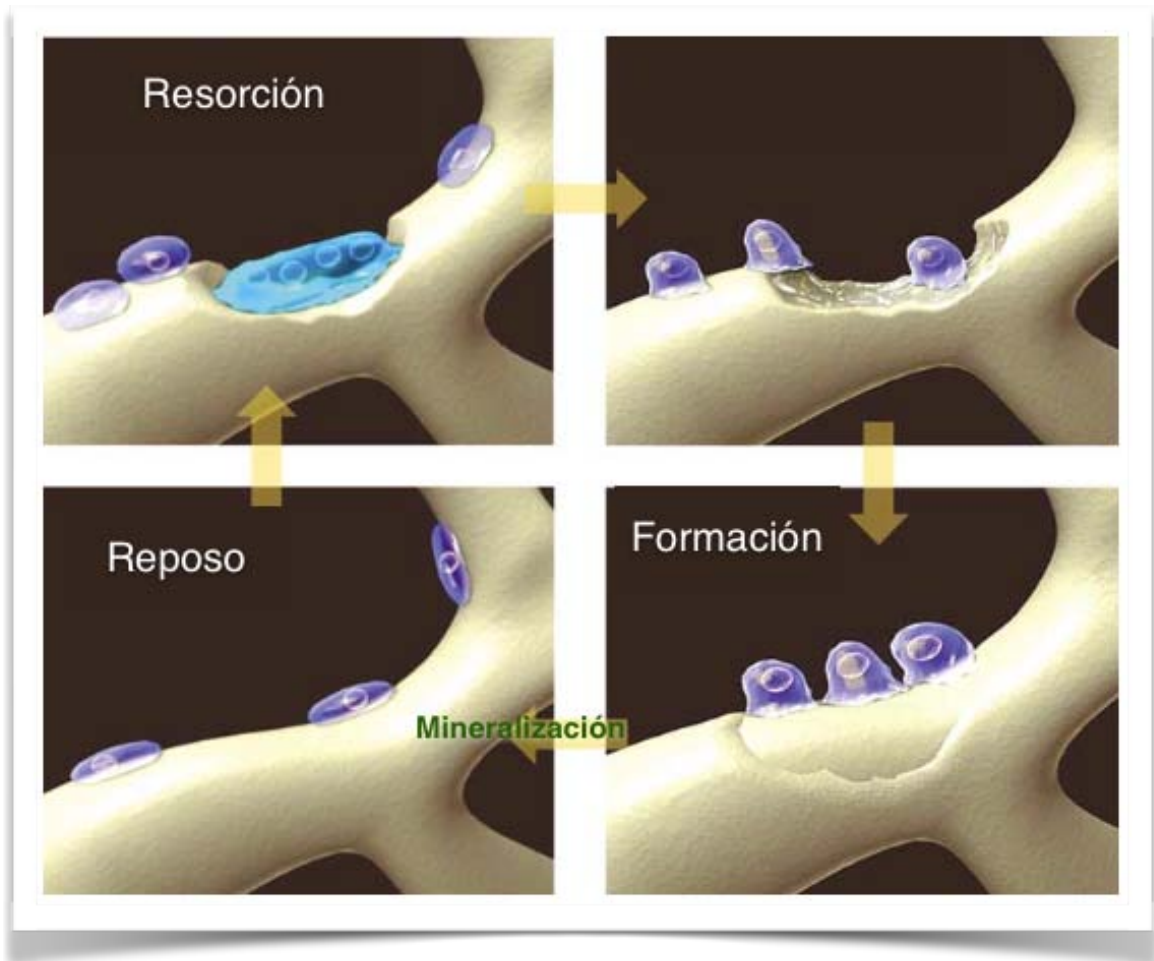


Figura 11. Fases de la remodelación ósea, imagen modificada de Coxon 2004 <sup>18</sup>

## **MEDIADORES DE LA REMODELACIÓN.**

### **RANK**

En la superficie celular se encuentra un receptor llamado RANK (*Receptor Activator of Nuclear Factor*) Cuando RANK es activado por su análogo ligado llamado RANK ligando (RANKL), estimula a las células precursoras de osteoclastos para que se desarrollen en osteoclastos totalmente diferenciados. <sup>14</sup>

RANKL pertenece a la superfamilia TNF y es esencial para la formación de osteoclastos. También, es una de las moléculas de señalización que facilita la sincronización entre osteoblastos y osteoclastos y ayuda en la coordinación de la remodelación ósea. <sup>14</sup>

### **M-CSF**

La “*macrófago CSF*” (M-CSF) es una citocina indispensable para la formación de osteoclastos. Tanto RANKL como M-CSF son producidas principalmente en la médula sea. <sup>14</sup>

---

## Bisfosfonatos.

---

Los BF constituyen un grupo de fármacos capaces de modular el recambio óseo y disminuir su remodelado cuando existe una reabsorción excesiva. Por ello están indicados en numerosas patologías con afectación ósea.<sup>20</sup>

Químicamente, los BF son análogos a los pirofosfatos endógenos, que tienen en su composición química dos átomos de fósforo unidos a un átomo de carbono (P-C-P). Esta estructura tiene una alta afinidad a la hidroxiapatita, que facilita la unión del fármaco a la matriz mineralizada del hueso y lo hace resistente a la hidrólisis enzimática.<sup>5</sup>

### CLASIFICACIÓN DE LOS BISFOSFONATOS.

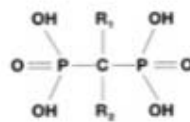
La diferencia entre los BF y los pirofosfatos, radica en que en los BF ha sido sustituido el Oxígeno central del pirofosfato por un átomo de carbono (Figura 12). Los que no contienen Nitrógeno se conocen como BF simples y los que sí contienen Nitrógeno en su estructura se denominan aminobisfosfonatos.<sup>21</sup>



Figura12. Estructura química de un Pirofosfato comparada con la estructura química general de los BF, el puente central de oxígeno se ha sustituido por un carbono.<sup>21</sup>

Todos los BF tienen la misma estructura base general (Tabla 1). En general son moléculas estables, solubles en agua, siendo análogos sintéticos de los pirofosfatos inorgánicos en los que la sido sustitución del oxígeno (O) por un carbono (P-C-P) con varias cadenas laterales, otorgan una estructura estable frente al calor y ante una gran cantidad de reactivos, así como completamente resistente a la degradación enzimática. <sup>22</sup>

El motivo por el que la estructura P-C-P es necesaria para los BF, es la alta capacidad de quelación de iones Ca<sup>++</sup> que les da dicha estructura y por lo tanto, es la base del por qué el hueso es su tejido diana.<sup>2</sup>



Estructura general de los BF

Generación	Bisfosfonatos	R1	R2	Potencia	Administración
Primera	Etidronato*	OH	CH <sub>3</sub>	1x	Oral
	Clodronato**	Cl	Cl	10x	Oral / I.v
Segunda	Tiludronato*	H	CH <sub>2</sub> -S-Fenil-Cl	10x	Oral/ I.v
	Pamidronato**	OH	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	100x	I.V
	Aledronato*	OH	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NH <sub>2</sub>	100-100x	Oral
	Ibandronato**	OH	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) (Pentil)	1 000-10 000x	Oral/I.V
Tercera	Risedronato*	OH	CH <sub>2</sub> -3-Piridina	1 000- 10 000x	Oral
	Ácido	OH	CH <sub>2</sub> -imidazol	>10 000x	I.v.
	Zoledrónico**				

\*BF aprobados para condiciones no malignas \*\*BF aprobados para usar en procesos malignos.

Tabla 1: Los BF más utilizados y su estructura química. La unión de los BF a la Hidroxiapatita depende del grupo P-C-P y de la cadena lateral R1. La actividad biológica depende de la cadena lateral R2. Los BF son agrupados en fármacos de primera, segunda y tercera generación de acuerdo a sus cadenas laterales y su potencia para inhibir resorción ósea. (Modificada de Rääkkönen 2011 <sup>22</sup>)

## INDICACIONES TERAPÉUTICAS.

Las indicaciones de los BF han sufrido una gran evolución desde que se empezaron a utilizar en el tratamiento de varios desórdenes óseos y del metabolismo del calcio.<sup>23</sup>

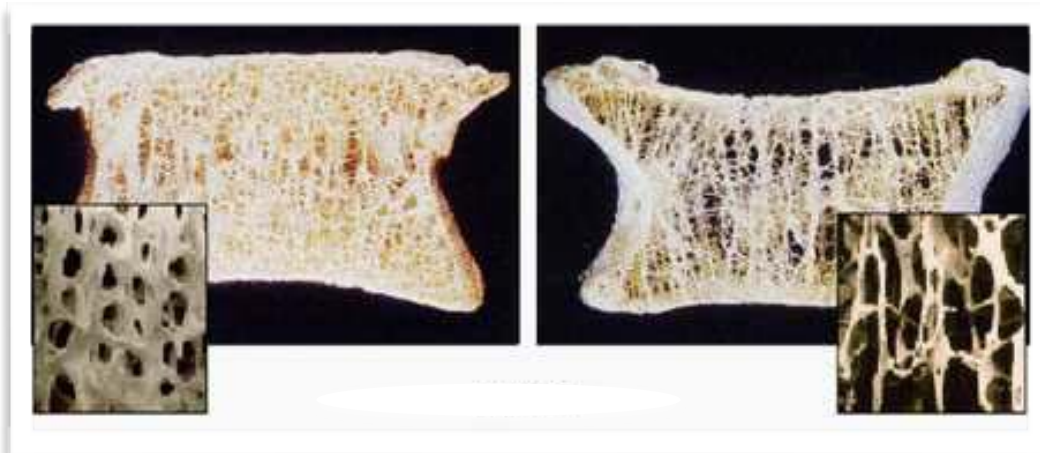
Los BF orales aunque tienen un efecto inhibitor sobre los osteoclastos, son mucho menos potentes que los administrados por vía IV, por lo que se administran principalmente en padecimientos poco agresivos como la osteoporosis inicial y sus complicaciones. Por otro lado, los BF administrados IV se indican en pacientes con cáncer, alta probabilidad de metástasis, o metástasis óseas establecidas originadas de tumores sólidos.<sup>23</sup>

Actualmente los principales padecimientos en los que está indicado el fármaco son:

### **1. Osteoporosis**

Se trata de un desorden en el que ocurre una pérdida gradual y progresiva de la estructura ósea (Figura 13), lo que puede llevar a fragilidad esquelética y aumentar el riesgo de fracturas. Los principales mecanismos que pueden generar fragilidad son: Producción ósea deficiente durante el crecimiento, excesiva resorción ósea reflejada en una reducción de la masa ósea y en deterioro de la microarquitectura del hueso.<sup>23</sup>

En los procesos osteoporóticos se utilizan los BF, por su alta efectividad en reducir la incidencia de fracturas vertebrales y no vertebrales, principalmente, las de cadera.<sup>20, 23</sup>



**Figura 13.** Izquierda: Sección de una vértebra normal del hueso con trabeculado denso y bien calcificado. Derecha: Vértebra osteoporótica con rarefacción del trabeculado que debilita las propiedades mecánicas de la columna vertebral. Tomada de : [<http://www.spiegel.de/gesundheit/diagnose/osteoporose-training-hilft-den-knochenschwund-zu-stoppen-a-973164.html>]

## **2. Enfermedad ósea de Paget.**

Es una padecimiento de naturaleza aún idiopática, con afección ósea, caracterizada por una excesiva resorción ósea en áreas delimitadas, seguidas por una abundante formación ósea, con un eventual reemplazo de la matriz ósea por tejido fibroso y vascular. En esta condición, los osteoclastos y osteoblastos se encuentran aumentados tanto en tamaño como en número. Este aumento de ambos tipos celulares, conlleva a una remodelación excesivamente rápida y defectuosa, lo que puede producir en el paciente dolor óseo, deformidad esquelética, síntomas neurológicos, sordera, o fracturas patológicas.<sup>24</sup>

Debido a que los osteoclastos son las primeras células afectadas en la Enfermedad de Paget, el tratamiento se dirige a inhibir su actividad y formación y a inducir su apoptosis, siendo los BF los fármacos de elección. La potencia del fármaco a seleccionar, dependerá de la severidad de la condición y las características especiales de cada paciente. En todos los casos, el tratamiento intentará disminuir la remodelación, mejorar la morfología ósea, aliviar el dolor y prevenir fracturas.<sup>24</sup>

### **3. Hipercalcemia asociada a malignidad,**

Por definición, la hipercalcemia se trata de un aumento de los niveles de calcio en sangre por encima de los 10,5mg/dl (rango normal 8,5-10,5mg/dl), el 90% de los casos por hipercalcemia tiene su origen en cáncer de naturaleza metastásica a hueso, u osteolítica siendo el carcinoma broncogénico, el de glándula mamaria, los linfomas y mielomas, los principales padecimientos asociados. <sup>25</sup>

La invasión a hueso de células tumorales activa un proceso de osteolisis, que se presenta clínicamente como una urgencia oncológica manifestada con síntomas como: deshidratación, deterioro del nivel de conciencia, elevación de la tensión arterial, taquicardia, paro cardiaco o incluso coma. <sup>25</sup>

Ante un cuadro de hipercalcemia los BF se utilizan como potentes inhibidores de la resorción ósea, impidiendo así la liberación de calcio desde el hueso, llegando a conseguir niveles normales de calcio en las primeras 48 horas, tras su administración intravenosa. <sup>25</sup>

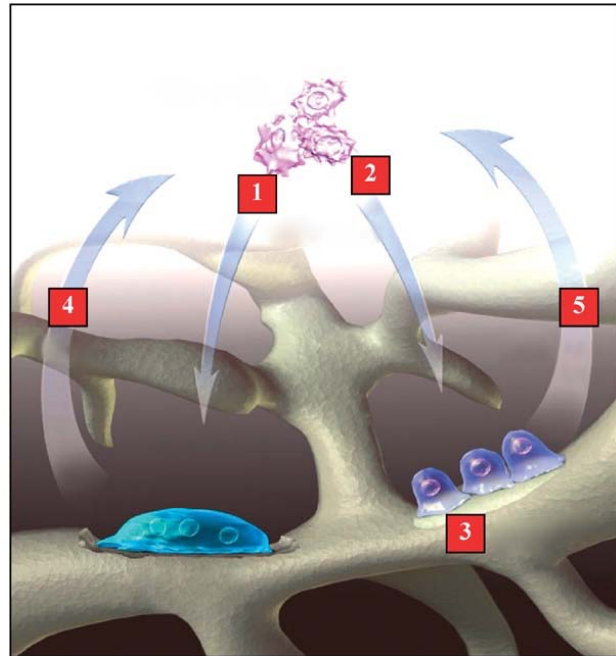
### **4. Metástasis óseas, principalmente de carcinoma de glándula mamaria y de próstata**

La metástasis a hueso es una complicación común en el carcinoma de próstata (alrededor del 80% de los casos avanzados la presentan) o del carcinoma de glándula mamaria, y se presentan radiográficamente como lesiones osteolíticas en fases iniciales o como áreas de mayor densidad ósea, de apariencia esclerótica en etapas avanzadas.

Fisiológicamente, se puede establecer una relación entre las células tumorales que estimulan a los osteoblastos y osteoclastos aumentando su actividad, y en sentido inverso, la actividad de ambos grupos celulares libera

factores de crecimiento que estimulan el la proliferación de las células tumorales (Figura 14), perpetuando un ciclo de resorción ósea, crecimiento óseo anormal y proliferación de células metastásicas. <sup>18</sup>

**Figura 14. Patogénesis de la metástasis a hueso.** Los factores liberados por las células tumorales estimulan la actividad de los osteoclastos(1) y los osteoblastos(2), por lo que ocurre remodelación ósea excesiva(3) cerca de las células tumores, resultando en una baja dureza del hueso y un potencial colapso vertebral. La actividad osteoclastica (4) y osteoclastica (5) libera factores de crecimiento que estimulan la proliferación de células tumorales. Imagen modificada de Coxon 2005 propiedad de Novartis Pharmaceuticals<sup>18</sup>.



En el caso de metástasis, se demostró que los BF al ser efectivos en inhibir la actividad de los osteoclastos, reducen la cantidad de factores de crecimiento que estos liberan y por tanto, se detiene el crecimiento de las células tumorales induciendo su apoptosis. Esto da como consecuencia, una reducción en el tamaño de tumores metastásicos. <sup>18</sup>



## 5. Mieloma múltiple,

El mieloma múltiple es un tipo de cáncer caracterizado por la expansión y acumulación de células plasmáticas en el espacio de la médula ósea, resultando en una importante actividad medular (Figura 15) y la formación de tumores en áreas de hueso sólido. Las manifestaciones clínicas son muy variadas e incluyen síntomas de hematopoyesis defectuosa (como anemia o pancitopenia), disfunción renal, infecciones, neuropatía periférica, osteoporosis, lesiones osteolíticas y fracturas. <sup>26</sup>

En el tratamiento de esta condición, generalmente se requiere en conjunto de quimioterapia, trasplante de células de médula ósea, y BF para reducir el riesgo de fracturas y lesiones osteolíticas. <sup>26</sup>

**Figura 15. Tomografía con emisión de positrones, de un paciente con mieloma múltiple. Se observa gran actividad en áreas de médula ósea y la presencia de lesiones metastásicas. Fuente:** [http://www.physio-pedia.com/Multiple\\_Myeloma](http://www.physio-pedia.com/Multiple_Myeloma)



## PRECAUCIONES Y CONTRAINDICACIONES ANTE EL USO DE BF

·Debido a que los principales BF empleados en diversas patologías son el ácido zoledrónico, administrado por vía IV (Zometa®) y el aledronato, por vía oral (Fosamax®), se mencionarán las indicaciones específicas para estos fármacos.

·Antes de iniciar el tratamiento, el médico o profesional tratante debe estar informado de los medicamentos que toma el paciente (incluso los medicamentos recetados, los que se utilizan sin receta médica, vitaminas y remedios a base de hierbas), con el fin de asegurarse que no haya interacciones no deseadas.

·No se recomienda el uso de BF si se ha presentado una reacción alérgica a otro BF anteriormente.

·Los BF. (Aredia® específicamente) están clasificado como un fármaco de categoría D (evidencia positiva de riesgo fetal humano), por lo que las mujeres embarazadas o que queden embarazadas durante el tratamiento deben ser informadas acerca de este posible riesgo.

·La lactancia durante el uso del fármaco está contraindicada.

·En el caso de BF administrados por vía IV se recomienda ingerir una gran cantidad de agua antes del tratamiento, y en caso de tener alteraciones renales, es importante que el médico tratante lo sepa debido a que existe un riesgo alto de presentar reacciones adversas asociadas a riñones.

·El tratamiento con BF IV no es recomendado en pacientes con padecimientos renales severos, como insuficiencia. Antes de la administración de cada dosis del fármaco, debe ser monitoreada la función renal.

·Con el uso de ácido Zoledrónico se han reportado casos de hipocalcemia, que clínicamente se puede manifestar con arritmias y convulsiones.

(Fuente: Ficha técnica de Zometa®<sup>27</sup> y Fosamax®<sup>28</sup>)

## **FARMACOLOGÍA Y MECANISMO DE ACCIÓN.**

Cómo se ha mencionado, los BF tienen una alta afinidad con el hueso y se acumulan en él, esto es importante para entender que es lo que pasa durante la administración del fármaco, pues es esta alta fijación la que por un lado, reduce la resorción ósea y por el otro, la que favorece la acumulación del fármaco en huesos, después de tratamientos prolongados, aún después de interrumpida su administración.

La capacidad del BF de inhibir la resorción ósea requiere la estructura P-C-P. Los monofosfatos como el pentano monofosfato no son efectivos como inhibidores de la resorción ósea.<sup>29</sup>

## **FARMACOCINÉTICA.**

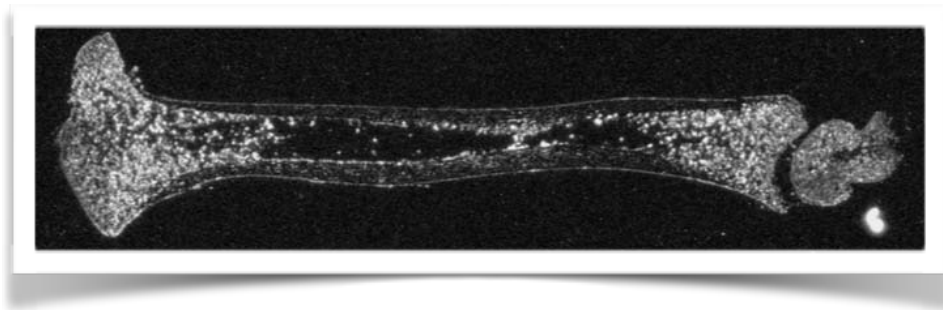
Todos los BF tienen propiedades farmacológicas en común, incluyendo una baja absorción intestinal, alta afinidad por minerales en el hueso, efectos inhibidores en la resorción ósea asociada a osteoclastos y una excreción principalmente renal.<sup>30</sup>

Farmacocinéticamente, los BF representan una clase única de drogas, debido a que es probablemente la única desarrollada para ser administrada por vía oral, a pesar de tener una biodisponibilidad muy pobre, generalmente menor al 2%.<sup>22</sup>

La baja absorción intestinal de los BF es generalmente atribuida a su baja lipolicidad (que dificulta su transporte transcelular), y a su carga negativa que entorpece su transporte. Aún más, la absorción se reduce por la presencia de comida, calcio, hierro, alimentos ricos en calcio, magnesio o aluminio, debido

a su efecto quelante, incluso es reducida por la presencia de líquidos en el intestino como café, te o jugos de fruta, por lo que su administración debe hacerse en ayunas. El paciente no deberá comer por lo menos 30 minutos después de haber tomado BF.<sup>30</sup>

Una vez que el fármaco llega al torrente sanguíneo, sale rápidamente del plasma y se deposita en gran cantidad (alrededor del 50%) en huesos (Figura 16), el resto es excretado en la orina.<sup>22</sup>



**Figura 16. Autoradioluminografía de tibia (sección anterior) 96 horas después de una perfusión IV de 15 minutos de 0.15mg/kg de ácido Zoledrónico a un perro esquelétalmente maduro. Las áreas más blancas corresponden a mayores niveles de radioactividad. Fuente: S. Cremers S. Papapoulos 2011<sup>31</sup>**

Los BF se unen a las superficies minerales que contienen Calcio ( $\text{Ca}^{++}$ ) en sitios de remodelación ósea activa, particularmente áreas bajo resorción osteoclástica. La retención esquelética de los BF es muy larga, algunos pueden permanecer en hueso por más de diez años.

Los osteoclastos son capaces de incorporar a su citoplasma grandes cantidades de BF debido a su habilidad para liberarlo de la superficie del hueso durante la resorción ósea, mientras que las células sin capacidad de resorción ósea (como los osteoblastos), absorben cantidades pequeñas del fármaco que se vuelve disponible tras su desprendimiento de la superficie

ósea. Los BF inhiben la resorción ósea al reducir la adhesión y la actividad de los osteoclastos y fomentar su apoptosis. <sup>22</sup>

Al no ser compuestos biodegradables, son absorbidos, almacenados y excretados por el organismo sin metabolizarse. <sup>22</sup>

### **FARMACODINAMIA.**

Los BF se unen a la superficie del hueso en sitios de remodelación ósea activa y atraviesan la membrana de los osteoclastos por endocitosis. Se han descrito diferentes mecanismos de acción de los BF. Los que no contienen nitrógeno, inhiben la resorción ósea al generar análogos citotóxicos del ATP (Novel ATP analog Apppl) que interfieren con la función celular e induce la apoptosis de los osteoclastos. <sup>30</sup>

Los BF son absorbidos por los osteoclastos a través de un mecanismo de endocitosis, e inhiben la resorción ósea por mecanismos moleculares, como el metabolismo y acumulación intracelular de análogos citotóxicos de ATP (Apppl), inhibición de la vía de mevalonato FPP sintetasa, por inhibición de prenilación de proteínas, o por acumulación de IPP. <sup>22</sup>

### **Farmacodinamia de los BF administrados por vía oral (primera generación)**

Se ha demostrado que los osteoclastos pueden metabolizar BF no nitrogenados de primera generación como el Clodronato, a una forma análoga de ATP (AppCCl<sub>2</sub>p). <sup>22</sup> Debido a su semejanza con los Pirofosfatos inorgánicos. Este análogo del ATP ha mostrado capacidad de inhibir la enzima Adenina-Nucleótido-Translocasa mitocondrial (ANT) y prevenir con

esto la traslación de ATP a través de las membranas mitocondriales internas. Se cree que esto afecta la permeabilidad mitocondrial, desencadenando la activación de caspasa, que es un paso irreversible en el camino a la apoptosis celular. La inducción de la apoptosis osteoclástica seguida de la acumulación intracelular del metabolismo APPCCp, parece ser el principal mecanismo de acción de este tipo de BF. <sup>22</sup>

### **Farmacodinamia de los BF de segunda y tercera generación.**

A diferencia de los BF de primera generación, los que contienen Nitrógeno en su estructura actúan inhibiendo a la enzima Farnesil-Pirofosfato-Sintetasa. Este efecto inhibitorio sobre la FPPS, reduce la capacidad del osteoclasto para prenilar proteínas intracelulares específicas necesarias para la función normal del osteoclasto. El resultado, es una capacidad reducida de resorción ósea y la inducción de la muerte celular programada (apoptosis) de los osteoclastos<sup>32</sup> (Figura 17).

Estudios recientes de Monkkonen y cols, han identificado que los BF Nitrogenados, inducen la acumulación intracelular de un análogo del ATP, llamado Apppl (éster trifosfórico ácido 1-adenosin-5'-il éster 3-(3 metibutil-3-enil)), que inhibe la vía de producción de ácido mevalónico, lo que también contribuye a la apoptosis del osteoclasto <sup>32</sup>

## **EFFECTOS SECUNDARIOS.**

Como hemos visto, los BF son medicamentos ampliamente utilizados que tienen una alta tasa de efectividad limitando la pérdida ósea en muchos padecimientos. Aunque generalmente son bien tolerados, hay algunos efectos adversos potenciales que pueden limitar su uso en algunos pacientes.<sup>33</sup>

### **EFFECTOS ADVERSOS A CORTO PLAZO.**

#### **EFFECTOS ADVERSOS GASTRO-INTESTINALES.**

La irritación de tracto Gastro-intestinal, es una de las principales causas por las que los pacientes no toleran los BF orales, los síntomas con que se presenta varían desde náuseas, dispepsia, dolor abdominal, gastritis, o reflujo gastro-esofágico.<sup>33</sup>

#### **REACCIÓN DE FASE AGUDA**

En pacientes que reciben tratamiento Intravenoso con BF, una reacción aguda transitoria puede ocurrir. Usualmente dura de 24 a 72 horas y se caracteriza por la presencia de fiebre, mialgias y artralgias. Pruebas clínicas con ácido Zoledrónico, muestran que aproximadamente uno de cada 3 pacientes experimentarán una reacción de este tipo con la primera infusión. La incidencia baja progresivamente (presentándose únicamente en 1 de 15 pacientes en la segunda infusión y en 1 de cada 35 con la tercera).<sup>33</sup>



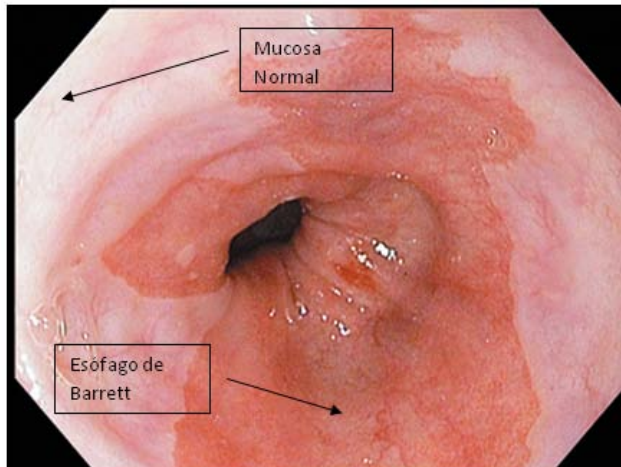
Aunque una reacción de fase aguda es mucho menos común con BF orales, puede presentarse, el tratamiento de esta fase es únicamente paliativo pues se resolverá de manera espontánea. <sup>33</sup>

#### HIPOCALCEMIA.

La hipocalcemia transitoria con o sin hiperparatiroidismo secundario es una consecuencia poco frecuente que ocurre principalmente tras la administración IV del fármaco. Los pacientes más afectados suelen ser los que cursan un cuadro clínico de hipoparatiroidismo, insuficiencia renal, hipervitaminosis D, ingesta insuficiente de calcio o tasas altas de resorción ósea (como en la enfermedad de Paget). Por esto, todos los pacientes que están a punto de recibir terapia con BF orales o IV, deben adecuar su ingesta de calcio y vitamina D. <sup>33</sup>

#### CANCER ESOFÁGICO CON BF ORALES.

Se ha reportado en los últimos años, que el uso de BF orales podría estar asociado con un aumento en el riesgo de desarrollar cáncer esofágico tras un tiempo medio de uso de 2.1 años. Otros autores reportan que no existe asociación. Al permanecer incierto si existe una relación directa o no, el único caso en el que se debería evitar la prescripción de BF orales sería cuando existe una patología esofágica preexistente como en el esófago de Barrett (Figura 17) producido por reflujo gastroesofágico. <sup>33, 35.</sup>



**Figura 17: Captura endoscópica de un esófago de Garret, consecuencia de reflujo gastroesofágico. Imagen tomada de: [[http://www.sage.org.ar/nueva/pac\\_prev\\_esofago\\_barrett.php](http://www.sage.org.ar/nueva/pac_prev_esofago_barrett.php)]**

#### ULCERACIONES EN LA MUCOSA ORAL.

Se han descrito casos de úlceras en la mucosa oral (Figura 18) asociados a la toma de aledronato en pacientes con osteoporosis, estos casos correspondían a mujeres que presentaron ulceraciones secundarias a una administración inadecuada, que cedieron con corticoides tópicos.<sup>20</sup>



**Figura 18: Úlceras en el suelo de boca tras la administración oral de aledronato. Fuente: Nerea 2006<sup>33</sup>**

## **EFFECTOS ADVERSOS A LARGO PLAZO.**

### **OSTEONECROSIS DE LOS MAXILARES (ONM).**

Ningún efecto adverso asociado a la terapia con BF ha sido reportada más ampliamente que la ONM. Se trata de una zona de necrosis consecuencia del uso del fármaco (Figura 19). La vía de administración que supone un mayor riesgo para el paciente de desarrollarla es la IV con la que se estima



que al menos 1 de cada 100 pacientes la presentará. Una higiene oral deficiente, procedimientos dentales invasivos o una exposición prolongada al fármaco son factores que aumentan el riesgo de producir ONM.<sup>33</sup>

**Figura 19. Osteonecrosis en maxilar.**  
**Fuente: Bagán 2008<sup>36</sup>**

### **FRACTURAS FEMORALES.**

Las fracturas femorales asociadas al uso de BF son poco comunes. Ocurren principalmente en la diáfisis proximal, típicamente de forma espontánea o como resultado de un trauma y por sus características se podría tratar de un subtipo de fractura de fémur por osteoporosis, o alguna condición adyacente (como hipoplasia en adultos), acentuada por el uso de BF. Los pacientes que durante la terapia con BF refieran sintomatología dolorosa en la región del fémur, deberán llevar un control radiográfico para prevenir o detectar fracturas.<sup>33</sup>

---

## Osteonecrosis de los maxilares asociada al uso de BF

---

La ONM es una forma particular de osteomielitis crónica, de lenta progresión y sin tendencia a la curación. La forma clínica mas conocida es la osteorradionecrosis asociada o secundaria a tratamientos radioterápicos que provocan una alteración en el lecho vascular del hueso, así como una disminución regenerativa normal (al reducirse el potencial de proliferación de las células de la médula ósea, perióstias y endoteliales).<sup>7</sup>

En 2002, Marx y Stern describieron por primera vez algunos casos de osteonecrosis de los maxilares que, tras ser tratados quirúrgicamente no mejoraron, con la particularidad de que todos ellos recibían pamidronato para el control de metástasis óseas. En 2003 fueron publicadas las primeras referencias de ONM con la sospecha de influencia de los BF y en 2006, Novartis publica dos tipos de diagnóstico de osteonecrosis:<sup>7</sup>

1. Diagnóstico de sospecha: Pacientes con áreas de hueso expuesto en el territorio maxilofacial que aparecen de forma espontánea tras cirugía oral y sin evidencia de curación.<sup>7</sup>
2. Diagnóstico de certeza: Pacientes con áreas de hueso expuesto que no cura tras seis semanas de adecuado control dental y en el que no hay evidencia de metástasis y osteorradionecrosis.<sup>7</sup>

## **Osteonecrosis de los maxilares por Bisfosfonatos.**

Podemos definir a la osteonecrosis de los maxilares asociada al uso de BF como una zona de necrosis de las células del hueso y epiteliales, consecuencia de una disminución de la vascularización, en un paciente que ha recibido tratamiento con BF en ausencia de radiación previa o metástasis en la mandíbula. Sin embargo, no hay una definición universalmente aceptada.<sup>7</sup>

Se trata de lesiones mandibulares o maxilares ulceradas con un fondo o base de hueso necrótico que tiende a la no curación o progresión (Figura 20). Puede aparecer tras un traumatismo intraoral agudo o crónico y lo que es más frecuente, secundario a extracciones dentales convencionales en las que simplemente no cierran los alveolos por falta de aposición ósea. La mucosa alveolar no cicatriza y la necrosis del hueso alveolar expuesto avanza y progresa.<sup>7</sup>



**Figura 20. Fuente: Bagán 2008**

**Paciente con osteonecrosis en la zona retromolar del cuarto cuadrante,**

## **Epidemiología- Incidencia de la ONM en pacientes tratados con BF IV.**

Definimos a incidencia, como el número de casos nuevos dentro de un grupo de población definido durante un periodo de tiempo predeterminado. La incidencia real de la ONM se desconoce actualmente, ya que las cifras difieren entre los distintos autores (entre 0.8% - 12%). Esto puede ser debido a que el número de pacientes varía de unas series a otras y hay pocos estudios prospectos. Además hay que tener en cuenta que la vida media del fármaco varía entre 1 y 10 años y debe todavía determinarse su efecto acumulativo en el hueso.<sup>21, 36.</sup>

Por otro lado, no es posible establecer parámetros de incidencia y prevalencia de la ONM por si misma, pues está asociada a la enfermedad base del paciente que motivó la administración del medicamento.

### **Cuadro clínico:**

En los protocolos y consensos sobre ONM se acepta que el criterio para diagnosticar esta lesión, será la presencia de una exposición ósea maxilar o mandibular con la visión de un hueso necrótico. Sin embargo hay algunos casos en los que antes de producirse esta exposición, los pacientes presentan supuración a través de alguna fístula oral en el proceso alveolar, acompañada o no, de dolor. Por tanto el cuadro clínico con el que cursa el paciente con ONMB para ser diagnosticado como tal es el siguiente<sup>7, 36.</sup>

1. Paciente que ha recibido o está recibiendo BF IV u orales sin antecedentes previos de radioterapia en el territorio maxilofacial.<sup>7</sup>
2. Dolor. Progresivo y matenido.<sup>36</sup>

3. Supuración a través de alguna fístula gingival en fases iniciales ó presencia de una o varias lesiones ulceradas con exposición ósea en el maxilar y/o la mandíbula de más de ocho semanas de evolución.<sup>7, 36</sup>

### **Características de las exposición ósea**

La exposición clínica es diversa, y puede ser asintomática y autolimitada en su tamaño, o acompañarse de dolor, aumento en su extensión y formación de secuestros óseos, suele tener un diámetro entre 0.5 - 2cm, con la particularidad de que es frecuente que se vean varias zonas expuestas de forma simultánea en un mismo paciente.<sup>7</sup>

Con el paso del tiempo, las lesiones pueden ir incrementándose en tamaño, sobre todo con los BF IV, pudiendo producir fistulizaciones a piel, comunicaciones con senos maxilares e incluso originar, aunque esto es más infrecuente, fracturas mandibulares.<sup>36</sup>

## **Diagnósticos Diferenciales.**

Las principales lesiones a considerar en el Diagnostico Diferencial de la ONMB son:

### **\*Osteorradionecrosis:**

Un antecedente de radioterapia en la región maxilar, hará pensar en un diagnóstico diferencial entre una osteonecrosis física, química o mixta. Uno de los parámetros para el diagnóstico de ONMB es no tener historia de radioterapia. La radioterapia reduce la vascularización de los huesos involucrados, lo que se traduce en una reducción de la capacidad de regeneración y defensa ante procesos infecciosos.<sup>37</sup> (Figura 21)



**Figura 21. Exposición ósea con necrosis  
secuela de radioterapia.  
tomada de: Oral cancer foundation.**

[<http://www.oralcancerfoundation.org/complications/osteoradionecrosis.php>]

### **\* Osteomielitis.**

Es un proceso inflamatorio que afecta a la porción medular del hueso, que sin embargo con mucha frecuencia se extiende más allá del endostio, afectando también al hueso cortical y el periostio. Clínicamente puede presentarse con dolor intenso y constante, fiebre, parestesias del nervio mentoniano cuando afecta a la mandíbula, drenaje purulento, incremento del tamaño del hueso mandibular, desarrollo gradual de sequestros y en ocasiones formación de fístulas.<sup>38</sup>



\* Traumatismo.

La osteonecrosis puede ser secundaria a un traumatismo, es más común en la cadera y el hombro, pero puede presentarse en otras estructuras, y cuando ocurre se debe generalmente a un tratamiento prolongado con esteroides u otro fármaco.

### **Factores de riesgo.**

En 2007 la Asociación Americana de Cirujanos Orales y Maxilofaciales, determina los factores de riesgo de ONMB categorizados en factores asociados a la droga, locales, demográficos o sistémicos. Otros medicamentos como esteroides, talidomida y otros agentes quimoterapéuticos fueron presentados como factores de riesgo, pero en la actualidad no hay estudios estadísticos suficientes que avalen esta relación.. Subsecuentemente se agregaron en 2009 dos factores de riesgo: genéticos y preventivos.<sup>39</sup>

#### **1. Factores asociados al fármaco.**

A. Potencia del BF. El ácido zoledrónico (Zometa®) es más potente que el pamidronato (Aredia®), y el pamidronato (Aredia®) es a su vez más potente que los BF orales.<sup>39</sup> (Tabla 2)

B. Vía de administración. La vía IV resulta en una mayor exposición al fármaco que la vía oral y por lo tanto un mayor riesgo al desarrollo de Osteonecrosis<sup>39</sup>.

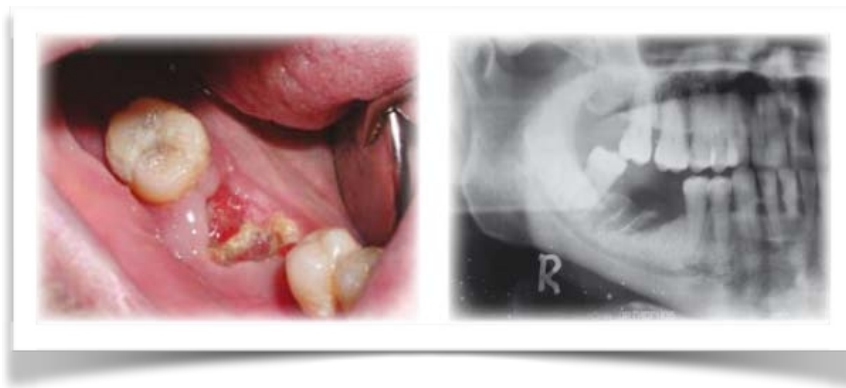
C. Duración de la terapia. Un mayor tiempo de terapia está asociado con un mayor riesgo.<sup>39</sup>

**Tabla 2.** Potencia, vía de administración y contenido en nitrógeno de los bisfosfonatos

Bisfosfonato	Vía de administración	Nitrogenado	Potencia
Etidronato	Oral	No	1
Clodronato	Oral	No	10
Tiludronato	Oral	No	50
Alendronato	Oral	Sí	1.000
Risedronato	Oral	Sí	1.000
Ibandronato	Oral / I.V.	Sí	1.000
Pamidronato	I.V.	Sí	1.000-5.000
Zoledronato	I.V.	Sí	10.000

## 2. Factores de riesgo locales:

- a. Cirugía dentoalveolar, incluyendo, pero no limitada a: extracciones (Figuras 22 y 23), colocación de implantes dentales ó cirugía periodontal que involucra o no, al hueso.



**Figura 22 (Izquierda).** Osteonecrosis en la mandíbula con exposición del hueso necrótico, vertiente lingual. Bagán 2008 <sup>36</sup>

**Figura 23 (Derecha).** Ortopantomografía de la figura 22 donde se aprecia la zona osteolítica a la mandíbula, un secuestro óseo secundarios a una extracción. Bagán 2008 <sup>36</sup>

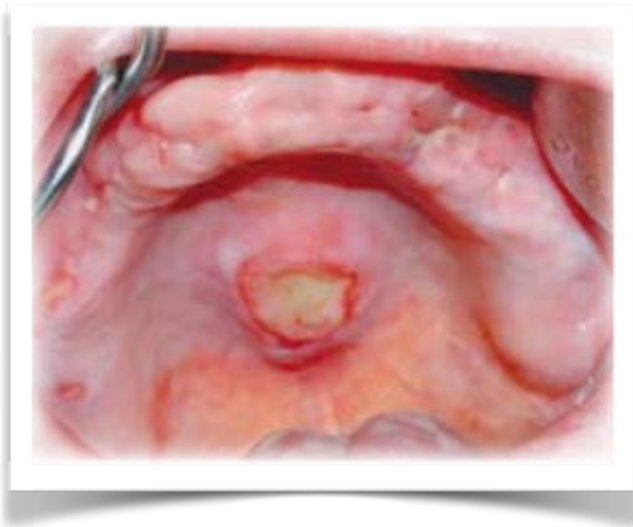
b. Anatomía local:

Mandíbula: Se ha observado que las lesiones se presentan con mayor frecuencia en la mandíbula que en el maxilar (relación 2:1) y más comúnmente en áreas donde la mucosa suprayacente es delgada y el relieve óseo es prominente como torus mandibulares, exostosis y la cresta milohioidea. <sup>39</sup>

Maxilar: Al igual que en la mandíbula, las zonas de riesgo presentan una mucosa más delgada, como sucede con los torus palatinos (Figura 24) o la tuberosidad del maxilar. <sup>39</sup>

Los maxilares presentan un aporte sanguíneo mayor comparado con otras estructuras óseas y un remodelado óseo más rápido debido a la estimulación mecánica diaria que producen las piezas dentales insertadas en los mismos durante la masticación.<sup>2</sup>

Otro factor que favorece esta localización es el hecho de que las arterias mandibulares son arterias terminales lo que favorece la acumulación del fármaco.<sup>2</sup>



**Figura 24 Osteonecrosis con exposición del hueso necrótico en el centro del paladar, debido a la prótesis total en la zona de torus palatino. Fuente: Bagán 2008<sup>36</sup>**

c. Enfermedad oral concomitante.

Los pacientes con cáncer expuestos a BF IV con una historia de enfermedad inflamatoria o higiene deficiente como ocurre con la periodontitis o abscesos dentales tienen mayor riesgo de desarrollar osteonecrosis.<sup>39</sup>

### **3. Factores demográficos y sistémicos.**

De los factores demográficos asociados la edad es el más significativo, presentándose con mayor frecuencia en pacientes posteriores a la 5a década de la vida. El sexo no está estadísticamente asociado. En cuanto a la raza, los caucásicos tienen un mayor riesgo en comparación con las personas de raza negra.<sup>39</sup>

Se ha reportado que las condiciones sistémicas como obesidad, diabetes, bajos niveles de hemoglobina o insuficiencia renal, aumentan el riesgo de ONM.<sup>39</sup>

En cuanto a hábitos del paciente Wessel y colaboradores reportaron que el consumo de tabaco aumenta el riesgo, y no así el consumo de alcohol.<sup>39</sup>

### **4. Factores genéticos.**

Sarasquete y colaboradores demostraron en un grupo de pacientes bajo tratamiento con BF IV de mieloma múltiple presentaban una alteración genética de tipo polimorfa en el citocromo en el gen P450-2C (CYP2C8).<sup>39</sup>

## **Etiopatogenia.**

La etiopatogenia de la osteonecrosis de los maxilares actualmente no se encuentra totalmente determinada, sin embargo existe una serie de factores mecanismos asociados a este padecimiento, como los siguientes:

### **1. Alteraciones por la presencia de neoplasias.**

Aproximadamente en el 95% de los pacientes que presentan ONM, existe una neoplasia como enfermedad de base. Una neoplasia por si misma aumenta el riesgo de desarrollar una infección. 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. <sup>37</sup>

### **2. Bajo recambio óseo.**

Se ha asociado a la capacidad de remodelación del hueso, inhibida por el uso del fármaco, como un factor contribuyente para el desarrollo de osteonecrosis. Tanto la mandíbula como el maxilar y en particular el hueso alveolar y el periodonto, son zonas caracterizadas por su elevada capacidad de remodelación. Ésta es constante a lo largo de la vida, sobre todo durante los periodos de movimientos dentales o durante la cicatrización tras una extracción dental, la incapacidad del hueso en estas zonas para remodelarse, podría ser uno de los factores para el desarrollo de ONM. <sup>36</sup>

### 3. Insuficiencia 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.<sup>37</sup>

### 4. Toxicidad del fármaco.

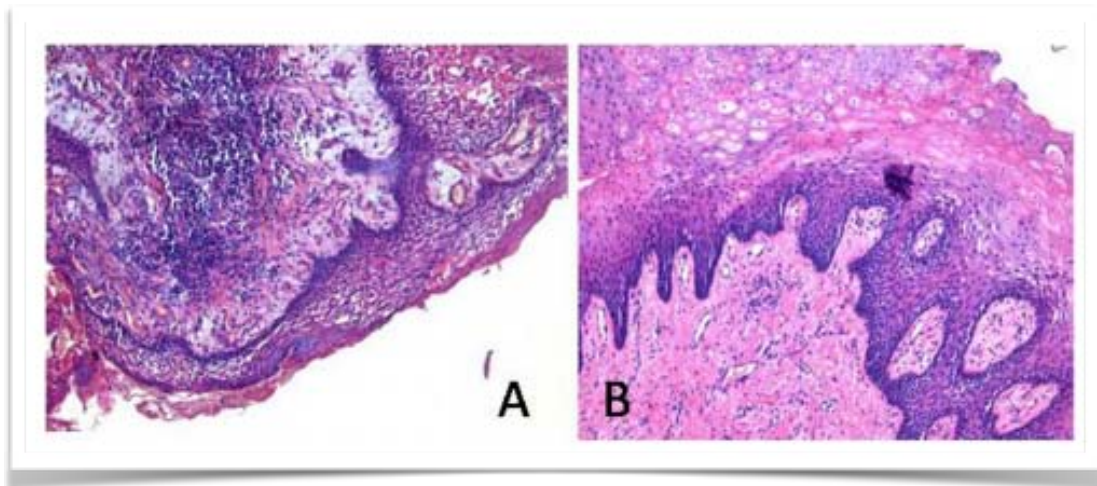
Se ha comprobado que los BF más potentes, es decir los Nitrogenados, tienden más a desarrollar ONM que los no Nitrogenados (Tabla 2). Por otro lado, Dixon y cols, documentan que el grado de remodelado óseo encontrado a nivel de la cresta alveolar es 10 veces mayor que a tibia, por lo tanto se podría decir que existe un acumulo del fármaco, considerablemente mayor a nivel del hueso alveolar y por lo tanto, mayor toxicidad.<sup>36</sup>

## DIAGNÓSTICO DE LA ONMB

Como se señala con anterioridad, el cuadro clínico es lo suficientemente indicativo para determinar el diagnóstico de ONMB, sin embargo en los casos que puedan surgir dudas diagnósticas con metástasis es aconsejable realizar estudios complementarios. Las pruebas diagnósticas que ayudarán a esclarecer el diagnóstico son:<sup>36</sup>

### 1. Estudio histopatológico del hueso expuesto.

El resultado será una osteomielitis crónica con zonas de sequestro y frecuente infección por Actinomyces. En la figura 25 se observa (A) una inflamación de la mucosa con presencia masiva de células plasmáticas y granulocitos en el tejido conectivo, la muestra fue tomada cercana al hueso necrótico. (B) En la mucosa circundante a la osteonecrosis del mismo caso, se aprecia una conservación en la arquitectura del tejido conectivo.<sup>36</sup>



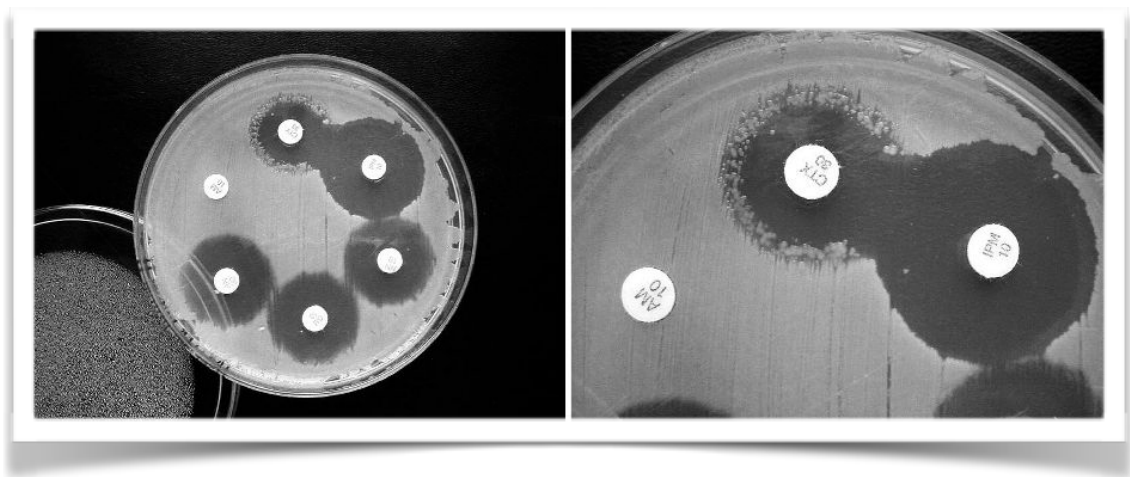
**Figura 25. Corte histopatológico de la mucosa adyacente a un sequestro óseo en la que se observa un infiltrado inflamatorio. Di Lorenzo 2013<sup>40</sup>**

## 2. Cultivo y antibiograma

En un estudio realizado por Hinson y colaboradores en 2014 se identificó la presencia de *Actinomyces* en 248 de 360 casos (68.8%) siendo el microorganismo presente con mayor frecuencia en la ONM.<sup>41</sup>

Los *Streptococos* son el segundo organismo encontrado con mayor frecuencia.<sup>41</sup> Otras colonias presentes aunque en mucha menos frecuencia y cantidad son *Candida*, *Estafilococos*, *Klebsiella*, *Eikenella*, *Fusobacterias* y *Esqueriquia*.<sup>41</sup>

Se recomienda la realización de un cultivo y antibiograma (Figura 26) pues estos pacientes van a requerir prolongados tratamientos antibióticos, por lo que es de gran utilidad conocer el espectro bacteriano existente y la sensibilidad de estos microorganismos a los diferentes antibióticos.



**Figura 26. Antibiograma realizado por un método de difusión en agar. En la vista general (lado izquierdo) se observa una placa con crecimiento bacteriano y seis discos antibióticos. Cinco de ellos rodeados de círculos negros, indicando a los antibióticos que han inhibido con mayor o menor eficacia el crecimiento del microorganismo. En el aumento (lado derecho) se observa la resistencia del microorganismo a un antibiótico.<sup>41</sup>**



### 3. Estudios de imagenología

Se recomienda la toma de estudios imagenológicos, en todos los pacientes, para llevar por un lado un registro y por el otro para ayudar a determinar la localización y extensión de las lesiones. Los estudios que serán de ayuda al clínico son principalmente la radiografía panorámica la topografía computarizada y la resonancia magnética.<sup>42</sup>

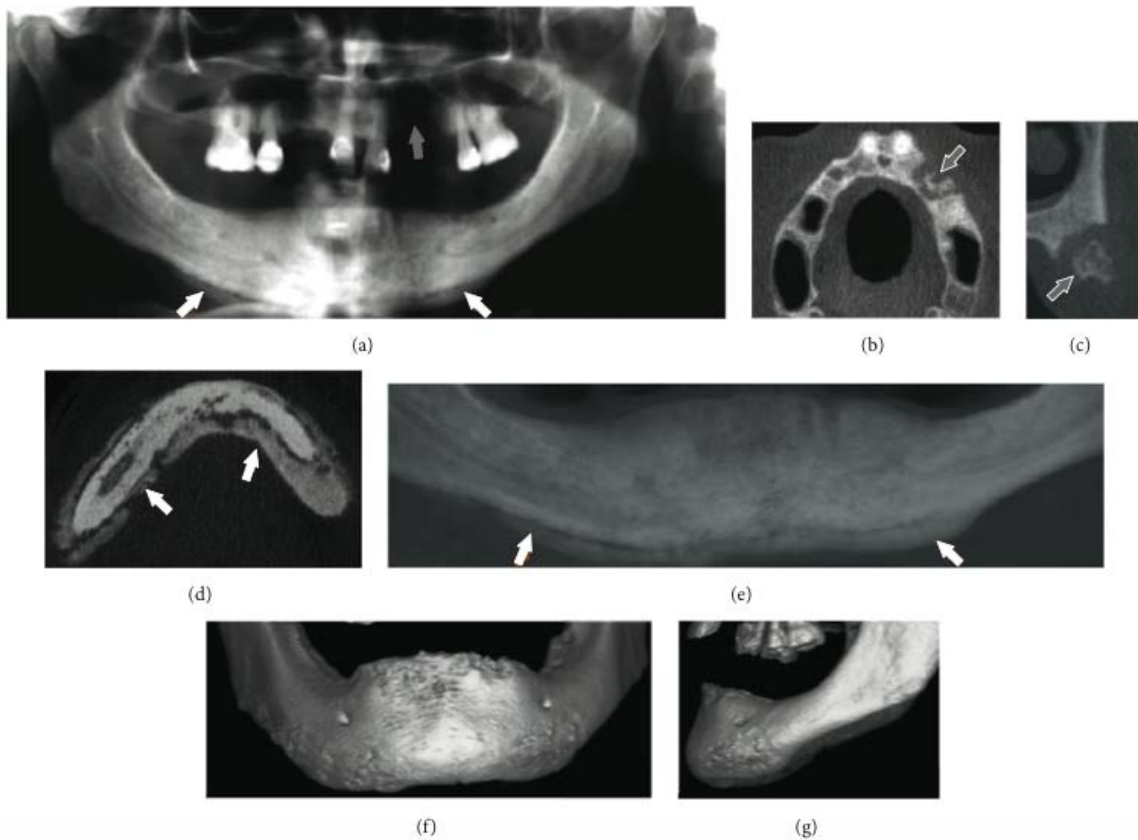
#### a. Estudios radiográficos.

Los hallazgos radiográficos en la ONM no son específicos y pueden ser vistos en otras condiciones como osteomielitis, osteoradionecrosis, metástasis y la enfermedad de Paget. Con relación a la ortopantomografía se hará en todo paciente pues ayuda a valorar la extensión de la lesión. En ella se apreciará la zona osteolítica de la ON y en su caso el secuestro óseo, de márgenes mal definidos, que suele estar inicialmente en el hueso alveolar.<sup>42</sup>

#### b. Tomografía Computarizada.

Tanto la tomografía axial computarizada (Figura 27 b) como la Tomografía ConeBeam (Figura 27 f y g) han demostrado ser superiores a la radiografía panorámica en la detección y evaluación de ONMB, particularmente con respecto a la localización, extensión y mayor precisión en la delimitación de zonas de secuestro o fracturas.<sup>42</sup>

Figura 27. Hallazgos radiográficos de una mujer de 57 años con carcinoma metastásico de glándula mamaria bajo tratamiento con ácido zoledrónico. (a) La radiografía panorámica muestra zonas de osteolisis mandibular. (b) y (c) Vista axial y de sección cruzada respectivamente de una TC cone beam, mostrando el área necrótica con secuestro óseo en el lazo izquierdo del maxilar. (d) Corte axial de la TCCB que muestra la extensión de la involucración de la mandíbula con reacción del periostio. El periostio cambió la morfología mandibular como puede ser visto en la reconstrucción en 3D desde una vista frontal (f) y lateral (g) (Fuente Ferreira 2014<sup>42</sup>)



## **CLASIFICACIÓN DE LAS ONM POR BF.**

En la clasificación y estadiaje de las ONM se han descrito tres principales clasificaciones. La hecha y modificada por Ruggiero en 2003, la de la AAOMS en 2009 y la modificación propuesta por Bagán y colaboradores en 2008.<sup>36</sup>

### **Clasificación de la Asociación Americana de Cirujanos Orales y Maxilofaciales.**

En el campo de las ONM es frecuente y necesario que se realicen modificaciones a los sistemas de estadiaje con la finalidad de mejorar el diagnóstico y tratamiento de los pacientes. En esta clasificación, se agrego un Estadio 0, para incluir a los pacientes con síntomas no específicos, o anomalías clínicas y radiográficas que puedan asociarse a una exposición ósea por BF.<sup>39</sup>

Con la finalidad de dirigir de forma racional el tratamiento y recolectar datos que evalúen el pronóstico de los pacientes que han usado BF tanto IV como orales, la Asociación Americana de Cirujanos Orales y Maxilofaciales propone el uso del siguiente sistema de estadiaje.<sup>39</sup>

#### **Pacientes en riesgo.**

Pacientes tratados con BF orales o IV que aparentemente no presentan zonas necróticas de hueso ni sintomatología.

## **Estadio 0.**

Pacientes sin evidencia clínica de hueso necrótico, pero presenta síntomas no específicos o hallazgos radiográficos como:

Síntomas:

- Odontalgia no explicada por una causa odontogénica o dolor óseo en el cuerpo de la mandíbula que se puede irradiar a la región de la unión temporomandibular.
- Dolor sinusal, que puede estar asociado a inflamación o adelgazamiento de la pared del seno maxilar.
- Función neurosensorial alterada.

Hallazgos clínicos:

- Pérdida o movilidad dental no explicada por caries ni enfermedad periodontal crónica.
- Fístula periapical/periodontal que no está asociada a necrosis pulpar debida a caries dental.

Hallazgos radiográficos:

- Pérdida de hueso alveolar o resorción no atribuible a enfermedad periodontal.
- Cambios en el patrón trabecular o presencia de hueso sin remodelación en alveolos post-extracción.

- Adelgazamiento/obstrucción del espacio del ligamento periodontal (adelgazamiento de la lámina dura y reducción del espacio del ligamento periodontal.

- Estrechamiento del canal alveolar inferior.

### **Estadio 1.**

Pacientes con hueso expuesto y necrótico sin sintomatología y sin evidencia de infección. (AAOMS 2009)

### **Estadio 2.**

Pacientes con hueso expuesto y necrótico, con dolor y evidencia clínica de infección.

### **Estadio 3.**

Hueso necrótico expuesto en pacientes con dolor, infección y una o más de las siguientes:

- Hueso expuesto que se extiende más allá del hueso alveolar, por ejemplo, al borde inferior o la rama de la mandíbula, a senos maxilares o porción cigomática.

- Fractura patológica

- Fístula extra-oral

- Comunicación oro/antral u oro/nasal (AAOMS 2009)

### **Clasificación de Ruggiero y Colaboradores 2004**

Ruggiero y colaboradores proponen una clasificación clínica que sirva de estadiaje y al mismo tiempo para orientar el tratamiento de la ONM. Se basa, en la presencia de hueso necrótico expuesto, acompañado o no de dolor e infección, así como en casos más avanzados de complicaciones severas como son las fracturas mandiblares y fistulizaciones, como se ve en la Tabla 3.<sup>36</sup>

Tabla 3: Clasificación propuesta por Ruggiero y colaboradores en 2004.

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

Esta clasificación se ha reconocido y aplicado en muchos ámbitos, sirviendo de vía para gran cantidad de profesionales. Sin embargo, mencionan Bagán y colaboradores, que una clasificación debe incluir todas las posibles situaciones derivadas de la enfermedad, para que un paciente siempre pueda ser incluido en alguno de sus apartados, partiendo de eso, Bagán y colaboradores propone una nueva clasificación con el fin de intentar incluir todas las posibles situaciones clínicas (Tabla 4).<sup>36</sup>

### **Propuesta de clasificación de Bagán y colaboradores 2008.**

El criterio de inclusión en todos los estadios de Ruggiero y cols. se considera la presencia de hueso maxilar o mandibular expuesto necrótico. En este punto proponen la primera modificación pues en ocasiones se ven pacientes que aún no tienen hueso expuesto, sino que se presentan de otra forma, concretamente con una pequeña fístula a través de la que se segrega un contenido purulento, acompañada o no de dolor. Tras su evolución, lo habitual es que se genere una ulceración y entonces se visualice el hueso necrótico.<sup>36</sup>

En el estadio 2 de la clasificación de Ruggiero, se consideran a los pacientes que tienen un hueso expuesto necrótico con dolor e infección de los tejidos blandos y hueso. Basándose en esta clasificación Bagán y cols, proponen que se subdivida este estadio en dos apartados<sup>36</sup>:

- a. El primer subapartado deberá incluir a aquellos pacientes con hueso necrótico o bien aquellos con fístulas y dolor e infección que responden bien a los tratamientos conservadores. Tratándose entonces de pacientes considerados “estables” ya que no avanza ni se agrava la necrosis ni los signos derivados de ella.<sup>36</sup>
- b. El segundo subapartado correspondería a los pacientes señalados en el apartado anterior (2a), pero que a pesar de los tratamientos conservadores propuestos progresan y se agravan, ya sea en la extensión de la zona expuesta o en las complicaciones infecciosas derivadas de ella, pero que todavía no desarrollen una fractura mandibular, una fístula extrapolar o bien una gran osteólisis que llegue al borde inferior mandibular. Es decir, que no tengan los datos considerados como para pertenecer al estadio 3 de Ruggiero y cols.<sup>36</sup>

Tabla 4: Propuesta de modificación de la clasificación de Ruggiero hecha por Bagán y cols en 2005.

Clasificación de Ruggiero y cols (2006)		Clasificación de Bagán y cols (2008)	
Estadio 1	Exposición ósea con hueso necrótico, asintomático. No hay evidencias clínicas de infección	Estadio 1	Exposición ósea con hueso necrótico o bien una ulceración menor, de la mucosa oral sin exposición de hueso necrótico. En ambos casos no habría sintomatología
Estadio 2	Exposición ósea. Hueso necrótico. Dolor e infección de los tejidos blandos/hueso	Estadio 2a	Exposición ósea con hueso necrótico o bien una fistula oral sin exposición de hueso necrótico, pero con síntomas: Dolor e infección de los tejidos blandos/hueso. Se controla con tratamientos conservadores y no progresa
		Estadio 2b	Exposición ósea con hueso necrótico o bien una fístula oral sin exposición de hueso necrótico, pero con síntomas: Dolor e infección de los tejidos blandos/hueso. No se controla con tratamientos conservadores y progresa la necrosis
Estadio 3	Exposición ósea, hueso necrótico. Dolor, infección y uno o más de estos signos: fractura patológica, fístula extraoral u osteolisis que se extiende al borde inferior	Estadio 3	Exposición ósea, hueso necrótico. Dolor, infección y uno o más de estos signos: fractura patológica, fístula extraoral u osteolisis que se extiende al borde inferior.

Fuente: Bagán 2008<sup>36</sup>



### MEDIDAS PREVENTIVAS PREVIAS AL INICIO DEL TRATAMIENTO CON BF.

Tan pronto como el especialista decida el tratamiento con BF, el paciente debe ser remitido a un odontólogo o cirujano maxilofacial para la realización de una exploración exhaustiva de la cavidad oral y del estado dental.<sup>2</sup>

La exploración debe constar de una completa exploración clínica y radiológica, con radiografías panorámicas y periapicales. El tratamiento dental irá encaminado a evitar la aparición de posibles infecciones y prevenir la necesidad de procedimientos dentales invadidos a corto y medio plazo.<sup>2</sup>

La colocación de implantes osteointegrados debe ser planeada con anticipación, ya que el riesgo de producirse osteonecrosis en la zona de implantación es elevada.<sup>2</sup>

Gran parte de las osteonecrosis se desarrollan a partir de una extracción dental traumática, por lo que deberá tenerse especial cuidado en este tipo de tratamientos y evitarlos a menos que sean estrictamente necesarios, o el diente en cuestión represente un riesgo potencial de generar una infección odontogénica.

## **PACIENTES SIN LESIONES CON BF INTRAVENOSOS.**

El oncólogo debería remitir a los pacientes en tratamiento intravenoso con BF al odontólogo o cirujano maxilofacial para una exploración exhaustiva de la cavidad oral. En ella se buscarán exposiciones óseas en las localizaciones más frecuentes y se realizarán pruebas radiológicas para poner en evidencia imágenes de osteolisis, osteoesclerosis, aumento del espacio periodontal o de la furca. Se requiere mantener una buena higiene oral y un buen estado dental. <sup>2</sup>

En todos los pacientes se recomienda seguir las siguientes indicaciones <sup>2</sup>:

\*Las piezas dentales cariadas que no puedan ser restauradas no deben ser extraídas, se realizará el tratamiento endodóncico de las raíces y sección de las coronas.

\*En el caso de piezas dentales con ligera movilidad se intentará la ferulización.

\*En piezas con movilidad grado 3 y/o quiste apical o abscesos periodontales, aumenta el riesgo de desarrollar necrosis, y se debe extraer la pieza bajo profilaxis antibiótica.

\*Deben ser revisadas todas las prótesis, ajustando las zonas en las que se produzca una excesiva presión o roce, ajustándolas periódicamente.

\*Todos los procedimientos quirúrgicos que impliquen al hueso como la extracción quirúrgica de terceros molares incluidos, extirpación de torus, cirugía periodontal o colocación de implantes osteointegrados, deben ser evitados.<sup>2</sup>

## **PACIENTES ASINTOMÁTICOS CON BF ORALES.**

El riesgo de desarrollar osteonecrosis en los maxilares es menor en los pacientes que reciben BF de forma oral. Las intervenciones de cirugía oral no están contraindicadas en estos pacientes, pero deben ser informados del riesgo de desarrollar osteonecrosis inducida por los BF tras las mismas. El riesgo aumenta cuando el tratamiento con BF se ha prolongado durante años.<sup>2</sup>

## **TRATAMIENTO DE LA ONM.**

Una vez establecida y diagnosticada una lesión como una osteonecrosis maxilar por BF, y tras valorar las características clínicas de la misma, como son el tamaño, localización, inflamación de los tejidos adyacentes, supuración y existencia o no de dolor, tendremos que establecer una pauta de tratamiento, en este caso se utilizará la propuesta de tratamiento hecha por Bagán y colaboradores en 2008, utilizando su sistema de estadiaje.<sup>36</sup>

### **ESTADIO 1**

“Exposición ósea con hueso necrótico o bien una ulceración de la mucosa oral sin exposición de hueso necrótico, ambos serían asintomáticos”

En este estadio se debe cuantificar en milímetros el tamaño de la lesión. Establecer una estricta higiene oral y enjuagues con clorhexidina al 0.12%, así como la aplicación de esta en geles, en la zona de la ONM tres veces al día.<sup>36</sup>

Tener control evolutivo a los 15 días de iniciado el tratamiento, si hay mejoría se deberá mantener durante 15 días más, si aumenta la exposición, dolor o signos de infección, proceder a tratamiento del estadio 2. <sup>7</sup>

El seguimiento es importante.<sup>7</sup>

## **ESTADIO 2.**

- A. “Exposición ósea con hueso necrótico o bien una fístula oral sin exposición de hueso necrótico, pero con síntomas: Dolor e infección de los tejidos blandos/hueso. Se controla con tratamientos conservadores y no progresa”<sup>36</sup>

En los pacientes con áreas de osteonecrosis que estén incluidas, se comenzará con un tratamiento conservador, iniciando tratamiento antibioticoterápico selectivo tras el antibiograma, recomendándose el uso de Amoxicilina/ácido clavulánico, o bien azitromicina en el caso de flora habitual durante 15 días.<sup>36</sup>

Junto al tratamiento antibiótico, el profesional sanitario deberá realizar irrigaciones del lecho necrótico con clorhexidina al 0.12% cada 72 horas durante cuatro semanas, y el paciente se hará los enjuagues diarios con colutorios de clorhexidina al 0.12%, así como la aplicación de esta en geles, en la zona de la ONM, tres veces al día.<sup>36</sup>

Pasado un mes se reevaluará al paciente y si ha mejorado se continuará con clorhexidina siguiendo la misma pauta del profesional y del paciente durante otro mes, considerándose en en Estadio 2a, en caso de no

observarse buena respuesta al tratamiento, se repetirá la pauta anterior y si al término de este periodo sigue sin ninguna mejoría y con progresión de la zona expuesta, entonces se considerará como un Estadio 2b.<sup>36</sup>

### **ESTADIO 3.**

Exposición ósea, hueso necrótico, dolor, infección y uno o más de estos signos: fractura patológica, fístula extraoral u osteolisis que se extiende al borde inferior de la mandíbula.<sup>36</sup>

En lesiones que no responden al tratamiento conservador, o más aún, progresan, está indicado el tratamiento quirúrgico. <sup>36</sup>

### **Tratamiento quirúrgico de las lesiones avanzadas de ONM**

Los objetivos de esta cirugía serán: Eliminar o mejorar la sintomatología del paciente, prevenir o controlar la sobreinfección de los tejidos blandos y óseos, detener o minimizar la progresión de la enfermedad evitando su extensión.<sup>36</sup>

La actuación quirúrgica se puede realizar bajo anestesia local o general, optando por una u otra en base a la extensión de la lesión, localización y accesibilidad de las mismas, así como las características propias de cada paciente. Así en una lesión osteonecrotica que sobrepase los 2cm de diámetro, que comprometa estructuras anatómicas vitales, o con una localización de difícil acceso, se optaría por realizar cirugía bajo anestesia general.<sup>36</sup>

Las modalidades de tratamiento quirúrgico de las que se dispone, de menor a mayor agresividad son las siguientes:

#### 1. Curetaje.

Se trata de la actitud más conservadora, consiste simplemente en la remoción de las esquirlas de hueso necrótico que perforan la mucosa que los cubre, y que resultan molestas para el paciente por su carácter punzante y/o cortante, facilitando la aparición de erosiones por el roce continuo. No se suele precisar de levantamiento de colgajo mucoso y no se elimina más hueso que el que sobresale de la mucosa. Es el tratamiento aconsejado en aquellas lesiones de pequeño tamaño y poca exposición ósea.<sup>36</sup>

#### 2. Secuestrectomía.

El secuestro óseo se podría definir como aquel fragmento de hueso necrótico que se encuentra total o parcialmente desprendido del hueso adyacente o circundante. Esta técnica se limita a la remoción del tejido necrótico desprendido y se lleva a cabo generalmente con anestesia local. Precisa de una incisión mucosa mínima, dependiendo del tamaño del secuestro. Posterior a la remoción se realiza un ligero legrado del hueso subyacente, eliminando zonas agudas que puedan erosionar la mucosa.<sup>36</sup>

#### 3. Desbridamiento.

Es la técnica más agresiva entre las modalidades quirúrgicas con carácter conservador. Se realizará bajo anestesia local o general, en función del

tamaño y localización de la lesión. Consiste en una incisión mucosa y posterior despegamiento mucoperióstico cuidadoso, dejando al descubierto el hueso necrótico y el tejido óseo “sano” circundante. Una vez expuesto, se procede a la remoción del tejido necrótico con pieza de mano con fresa redonda de tungsteno y abundante irrigación, para evitar el sobrecalentamiento. Finalmente se procede al cierre directo de la herida, con la utilización o no de colgajos mucosos.<sup>36</sup>

## **CONSIDERACIONES ODONTOLÓGICAS POR ÁREA DE ESPECIALIDAD.**

Los protocolos de los tratamientos dentales de rutina generalmente no deberán modificarse únicamente por el hecho de que un paciente se encuentre bajo tratamiento de BF. No así los que involucran manipulación ósea o del periosteo pues requieren mayores cuidados debido al riesgo de ONMB.<sup>43</sup>

Como en todo caso, se debe aclarar al paciente las dudas de forma tan amplia como sea posible antes de iniciar el tratamiento. Una vez iniciado, hay una serie de consideraciones que cada área requiere, como las siguientes<sup>43</sup>:

### **1. Periodoncia.**

Cuando un paciente bajo tratamiento con BF presenta enfermedad periodontal, es una situación importante que el clínico debe controlar. En estos pacientes se deben implementar en primer lugar tratamientos no quirúrgicos, combinados con antimicrobianos locales (clorhexidina 0.12%). Si la enfermedad no se resuelve, se puede implementar un tratamiento quirúrgico guiado principalmente a tener acceso a la superficie radicular, con poca o muy poca involucración del hueso, y únicamente si el caso lo requiere. No existe información suficiente acerca de la implementación de regeneración tisular guiada, pero deberá ser evaluada por el especialista, tomando en cuenta que los BF han mostrado disminuir la vascularización de los tejidos, lo que podría tener un efecto negativo en los injertos de hueso.<sup>36, 43.</sup>

Los pacientes sin enfermedad periodontal, deberán recibir información acerca de los métodos de prevenirla, y deberán ser monitoreados con regularidad para evitar el desarrollo de la enfermedad.<sup>43</sup>



## **2. Cirugía Oral y maxilofacial.**

Cuando el tratamiento periodontal y/o dental ha fallado, la intervención quirúrgica puede ser la única alternativa.<sup>43</sup>

Si es necesaria la realización de extracciones o cirugía ósea, se debe optar por las técnicas de cirugía conservadora con cierre de primera intención, cuando es posible. Adicionalmente, inmediatamente antes y después del procedimiento quirúrgico el paciente deberá realizar un lavado bucal adecuado seguido de enjuagues con clorhexidina 0.12% durante 30 segundos. La administración de antimicrobianos para profilaxis antibiótica dependerá del odontólogo y se adecuará al caso de cada paciente.<sup>43</sup>.

## **3. Endodoncia.**

El tratamiento de conductos es un tratamiento seguro y preferible antes que la manipulación quirúrgica siempre y cuando el diente sea rehabilitable y se utilicen las técnicas de endodoncia de rutina, teniendo cuidado de no patentizar el foramen apical.<sup>44</sup>

Debido a que los BF afectan el proceso de remodelación ósea, pueden alterar el proceso de reparación de lesiones periapicales de origen endodónico. Trabajar bajo condiciones asépticas es indispensable, esto incluye la remoción completa de caries y restauraciones defectuosas y la colocación atraumática de dique de hule en todos los casos, antes de entrar al sistema de conductos radiculares.<sup>44</sup>

Los procedimientos de cirugía para-endodónica deberán ser guiados bajo las mismas recomendaciones que los procedimientos quirúrgicos anteriormente descrita.<sup>43</sup>

#### **4. Odontología restauradora y prostodóncica.**

Todos los procedimientos protésicos pueden aplicarse. En el caso de prótesis totales deben ajustarse tanto como sea posible, evitando puntos excesivos de contacto que puedan presionar la mucosa oral o lastimarla, pues podrían desencadenar una osteonecrosis.<sup>43</sup>

#### **5. Ortodoncia.**

Los tratamientos de ortodoncia están contraindicados en los pacientes a los que se administran BF por vía IV, pero no los administrados por vía oral, aunque se han reportado situaciones que obligan a valorar el tratamiento antes de iniciarlo, debido a la alta dependencia de la remodelación ósea que la ortodoncia fija tiene.<sup>45</sup>

Se han reportado mayor duración del tratamiento, movimientos lentos, cierre defectuoso de espacios, pobre paralelismo radicular o aumento en el riesgo de resorción radicular, por lo que se deben tomar precauciones especiales antes de iniciar el tratamiento y un seguimiento radiográfico constante, a fin de evitar complicaciones.<sup>36, 45.</sup>

#### **6. Implantología. Colocación y mantenimiento de implantes.**

En años recientes, la rehabilitación con implantes de zonas edéntulas ha tenido mucho éxito en gran cantidad de pacientes. En el caso de los pacientes bajo terapia de BF el plan de tratamiento debe ser realizado cuidadosamente, ya que la colocación de implantes requiere la osteotomía del sitio donde se colocarán.<sup>43</sup>

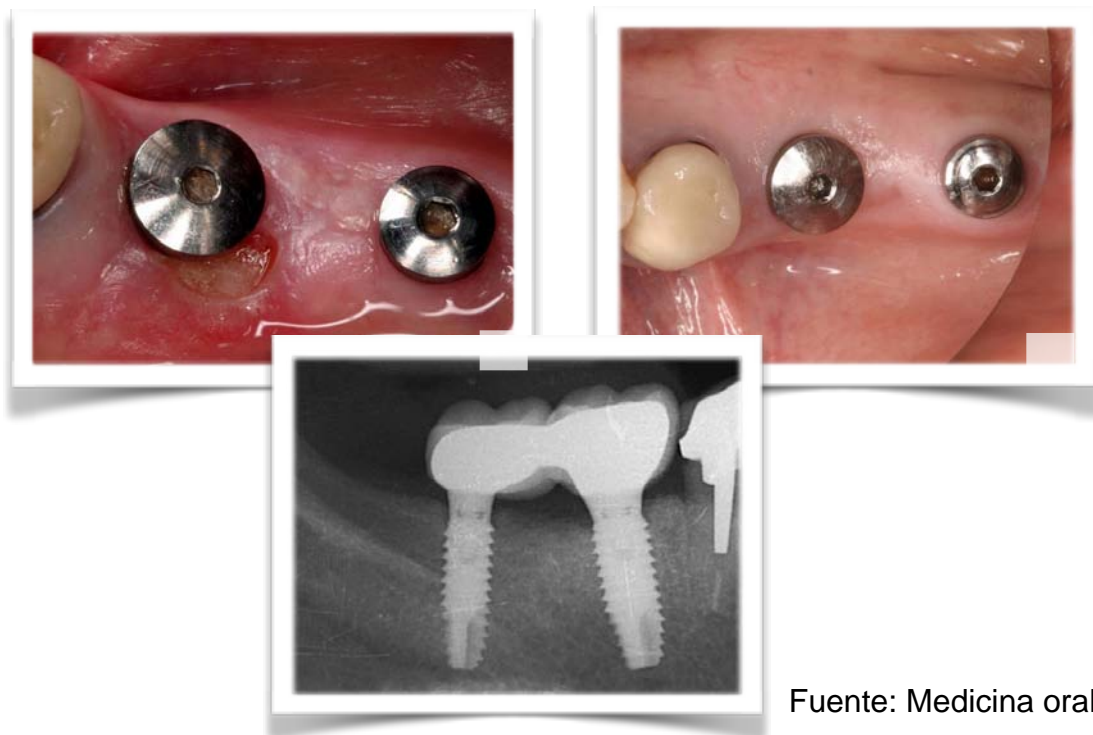
Antes de la colocación del implante, el odontólogo y el paciente deberán discutir los riesgos, beneficios y alternativas de tratamiento. Toda decisión tomada por el paciente debe ser debidamente documentada junto

con el consentimiento informado y el paciente debe tener conocimiento de las posibles consecuencias de realizar el tratamiento, que incluyen pero no se limitan a: periimplantitis y osteonecrosis. <sup>7, 43</sup>

No se recomienda la colocación de implantes antes de la administración IV de BF, si el periodo de oseo-integración no ha finalizado antes de iniciado el tratamiento, y se encuentran totalmente contraindicados si ya ha iniciado la administración del fármaco.<sup>7</sup>

### ESTADIO 1.

**Caso A:** Paciente adulto con exposición ósea en la zona vestibular adyacente a un implante dental colocado tres meses previos. Se observa un hueso expuesto con una coloración amarillenta, uniforme, asintomática, sin signos de infección, no se refiere tiempo de evolución debido a su estatus de hallazgo en la evaluación de implantología(a). Se inicia el protocolo mediante el uso de enjuagues de clorhexidina 2 veces al día por 15 días haciendo hincapié en la higiene bucal y la eliminación de posibles traumatismos, con lo cual se observa una mejoría debido a la reepitelización sobre el hueso expuesto (b). Imagen radiográfica donde se observa una correcta densidad ósea con osteointegración por parte de las cuerdas del implante y falta de altura ósea en zona cervical, correspondiente a la zona de exposición (c)



Fuente: Medicina oral.

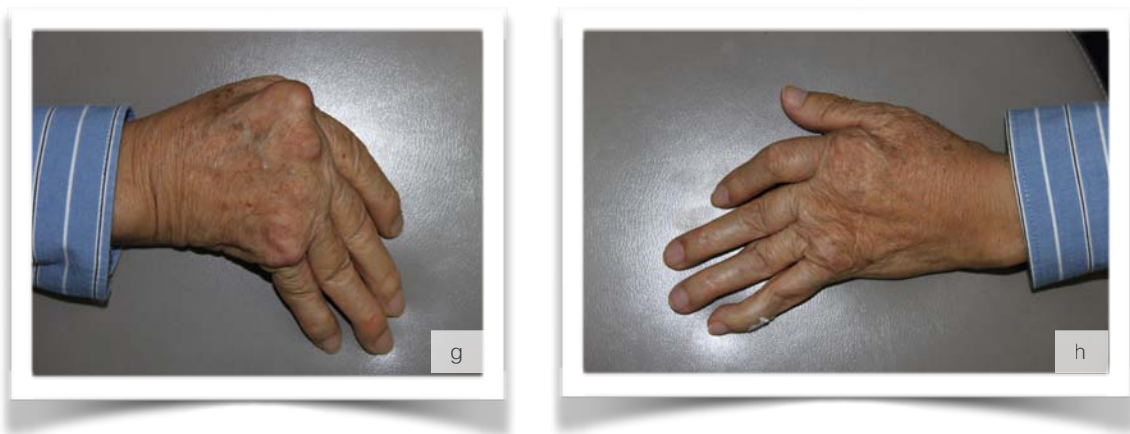
**ESTADIO 2.**

**Caso B:** Paciente de sexo femenino de 69 años de edad con Antecedentes personales patológicos de artritis reumatoide con 35 años de evolución, hipertiroidismo, osteoporosis y cáncer cérvicouterino. Bajo tratamiento con ácido zoledrónico, administrado a perfusión Intravenosa, 4mg mensuales durante 12 meses. Presenta exposición ósea con supuración (a y b). Se inicia protocolo de actuación con clorhexidina 0.12% 3 veces al día., antibioticoterapia de amplio espectro (Amoxicilina/Clavulánico 875/125mg) y ketorolaco 30mg cada 12h. (a y b) Seguimiento a las tres semanas (c) y tres meses (d) en las que se mantuvo la exposición ósea pero sin presencia de exudado purulento ni sintomatología.



La exposición se clasifica en un Estadio 2b. Se realiza curetaje de la zona, seguimiento a los cuatro meses (e) y un año (f) que tampoco presenta mejoría.

En las fotografías clínicas carpales (g y h) se puede observar el alto grado de deformación debido a la artritis crónico degenerativa, llegando a un estado de “manos en garra” con discapacidad motriz severa. **Fuente directa.**



### **ESTADIO 3.**

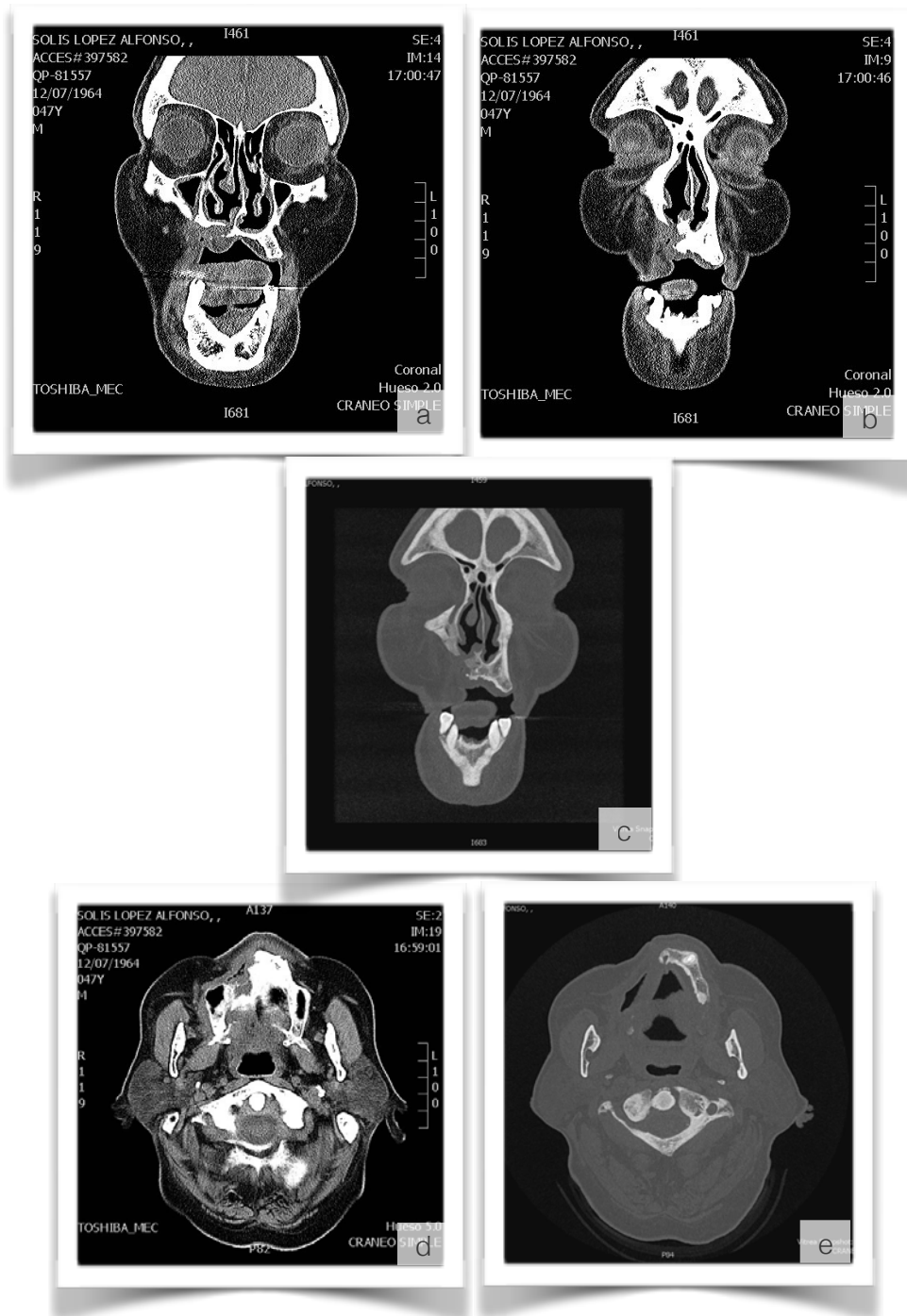
**Caso C:** Paciente de sexo masculino de 72 años de edad con antecedentes de carcinoma prostático tratado con presencia múltiple de metástasis a nivel óseo, por lo cual se encontraba bajo cuadro farmacológico de ácido zoledrónico a perfusión intravenosa de 4mg, mensuales, administrados durante 18 meses, al momento. Se observa una zona amplia de exposición ósea con osteonecrosis en el primer cuadrante (a y b), con gran destrucción ósea y comunicación con seno maxilar, se inició protocolo de desinfección local con clorhexidina 0.12% y antibióticos sistémicos, los cuales se prolongaron por 21 días y se realizó secuestrectomía con comunicación al seno maxilar.(c d, e). Se observa mucosa de seno maxilar (f)

El motivo de consulta del paciente era la realización de una prótesis dental debido a la dificultad para la masticación, sin embargo en los estudios imagenológicos se puede apreciar la extensión de la lesión y las estructuras involucradas, lo cual lo tipifica en un Estadio 3, al presentar una zona osteolítica que se extiende y comunica a la bucal con el seno maxilar. Conllevando a un pronóstico incierto debido al grado de destrucción ósea y poca participación por parte del paciente.

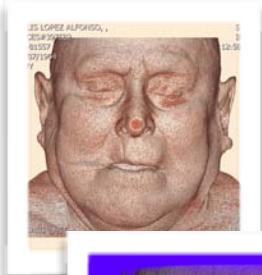




Tomografía axial computarizada del caso C. En los cortes coronales (a, b y c), axial con contraste (d) y axial sin contraste (e) se observa una zona hipodensa en el lado derecho del maxilar, mostrando la profundidad de la destrucción ósea y la comunicación con seno maxilar. **Fuente directa.**

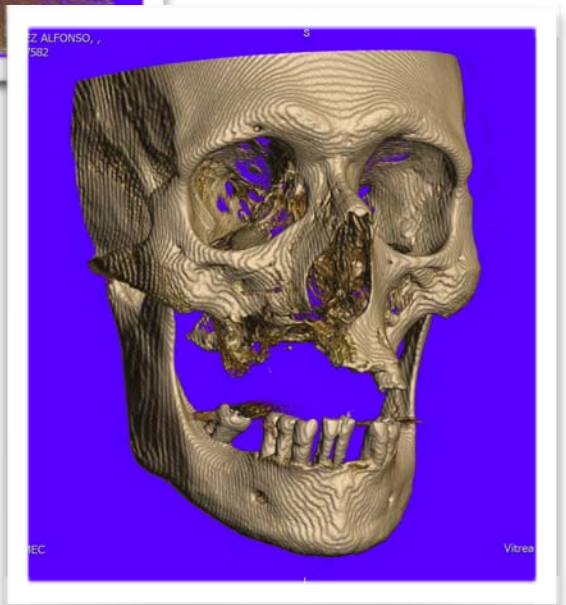
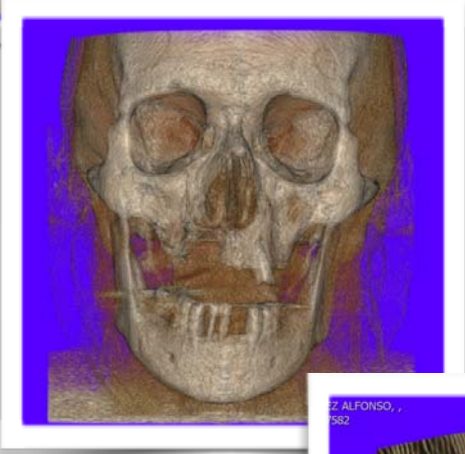






Reconstrucción en 3D donde se aprecia el grado avanzado de destrucción a nivel maxilar sobrepasando la línea media.

**Fuente directa.**



---

## Discusión

---

Los BF son fármacos que han demostrado eficacia en el tratamiento de diversas entidades patológicas, pero a pesar de que se conocen sus efectos sobre estructuras calcificadas desde hace más de 30 años, el manejo de sus efectos secundarios asociados aún sigue siendo controversial.

En 2007 Marx y colaboradores sugirieron el uso de CTX serum para planificar procedimientos quirúrgicos en pacientes bajo tratamiento con BF, pero en estos días el CTX representa un tema controversial porque no proporciona resultados confiables en pacientes con algunos tipos de cáncer o enfermedades reumáticas.<sup>46, 47</sup>

Con la finalidad de reducir el riesgo de desarrollar ONM se ha sugerido la suspensión temporal del BF, pero debido a los periodos prolongados que el fármaco se mantiene unido al hueso, esta acción no ofrece un beneficio a corto plazo y por lo tanto no se considera una medida eficiente.<sup>47</sup>

Algunos autores (Narongroeknawin 2010, Thumbigere 2013) recomiendan el tratamiento de las ONM con Teriparatida, que es un compuesto que aumenta la densidad ósea e induce el remodelado óseo. Sin embargo se ha asociado el uso de esta droga con el desarrollo de osteosarcoma tras tiempos prolongados de administración, por lo que su uso deberá evaluarse con los riesgos y beneficios del paciente.<sup>47</sup>

Estudios recientes (Epstein 2010) reportan que el uso de Pentoxifilina en adición con alfa-tocoferol y terapia antimicrobiana, redujo el área expuesta hasta en un 74% al aumentar la capacidad de migración de los osteoblastos y células endoteliales. No hay estudios que refuten este manejo. <sup>48</sup>

Con respecto a la Ortodoncia en pacientes bajo el uso de BF, algunos autores como Igarashi y colaboradores reportaron que en pruebas experimentales en animales bajo administración del fármaco demostraron mayor resistencia a los movimientos ortodóncicos, lo que está probablemente asociado con la supresión de los osteoclastos. En la actualidad se recomienda evaluar el tratamiento según el riesgo, si el paciente tiene un riesgo alto (por la vía de administración, el fármaco administrado o el tiempo de tratamiento) no se recomienda realizar ningún tratamiento de ortodoncia u ortopedia. <sup>49</sup>

---

## Conclusión.

---

Los Bisfosfonatos son en la actualidad, uno de los fármaco más usados y eficientes para el tratamiento de desórdenes que involucran metabolismo óseo, y aunque los efectos adversos asociados pueden ser importantes, no son considerables comparados con los beneficios que aportan a los pacientes en los que se administran.

Todo profesional de la salud debe hacer una cuidadosa revisión de la historia clínica del paciente, con el objetivo de reducir riesgos y adoptar una postura “primum non nocere” es decir, lo primero es no hacer daño.

En el caso específico de los pacientes bajo tratamiento con Bisfosfonatos, el Odontólogo tanto especialista como de práctica general debe tomar los cuidados necesarios antes de iniciar un procedimiento, tanto invasivo, como no invasivo y tener estrecha comunicación con el médico tratante para así de guiar de forma adecuada el tratamiento general y odontológico.

La postura del odontólogo será siempre la de prevenir la aparición de lesiones asociadas al uso del fármaco y el manejo de osteonecrosis cuando esté presente, con la finalidad de limitar su avance y secuelas. Las medidas que debe tomar el odontólogo son en primer lugar las preventivas al instruir al paciente para que mantenga una higiene adecuada y esté consciente que el seguimiento y visitas periódicas son fundamentales para un adecuado manejo. En segundo lugar, se debe planificar con cautela el tratamiento, prestando especial cuidado a las zonas y piezas dentales que supongan un mayor riesgo por su propensión al desarrollo de infecciones,

optando siempre por el tratamiento menos invasivo específico para cada caso.

Cualquier procedimiento que involucre hueso puede resultar en problemas de cicatrización si la actividad de los osteoclastos y osteoblastos se encuentra inhibida. En relación con esto, y debido a que gran parte de las ONM ocurren tras un procedimiento dental, se debe optar siempre por el tratamiento menos invasivo específico para cada caso.

Al igual que en las demás áreas médicas, se requiere actualización constante por lo que el clínico interesado en esta área deberá informarse para conocer los nuevos métodos de diagnóstico y procedimientos de manejo efectivos en el tratamiento de las lesiones.

---

## Referencias bibliográficas.

---

1. Hawkins F., Jódar G, Martínez G. Bases moleculares del mecanismo de acción de los bisfosfonatos. REEMO 2000 9 (5), 169-171.
2. Del Castillo J, García J, royo S, Galdeano M, Calderón J. Osteonecrosis de los maxilares asociada al empleo de bisfosfonatos. Rev Esp Cir Oral y Maxilofac 2007; 29, (5): 295-308.
3. Medina A. Alternativas de tratamiento para la osteonecrosis de los maxilares asociada al uso de bisfosfonatos. Av Odontoestomatol 2010; 26, (3): 153-9.
4. Toranzo J, Flores C, Amarillas E. Osteonecrosis de los maxilares asociada a bisfosfonatos en pacientes con cáncer. Revista ADM 2009. 45, (1): 46-49.
5. Bocanegra S, Limiñana-Canal J, Vicente M, Sosa M, Graziani R, Pérez B y cols. Bisfosfonatos en atención primaria. Estudio epidemiológico de la administración y reperusión de bisfosfonatos en pacientes que acuden a consultas de odontología del Servicio Canario de Salud. Av Odontoestomatol 2010, (26), 3: 143-51.
6. Bhatt R, Hibbert S, Munns C. The use of bisphosphonates in children: review of the literature and guidelines for dental management. Australian Dental Journal 2014; 59: 9-19.
7. Junquera L, Martín R. Diagnóstico, prevención y tratamiento de la osteonecrosis de los maxilares por bisfosfonatos. Recomendaciones de la Sociedad Española de Cirugía Oral y Maxilofacial (SECOM). Rev Esp Cir Oral y Maxilofac 2008; 30 3: 145-156.
8. Masart F, Brandi M. Genetics of the bone response to bisphosphonate treatments. Colin Cases Miner Bone Metab. 2009; 6,1: 50-54.
9. Francis M, Valent D. Historical perspectives on the clinical development of bisphosphonates in the treatment of bone diseases. J Musculoskelet Neuronal Interact 2007; 7, 1: 2-8.
10. Brown G, Sallee E. Química cuantitativa. Ed. Reverté. España 2000; pp. 497.

11. Hemmati W, Kelsall J. Risedronate-associated scleritis: a case report and review of the literature. *Clin Rheumatol.* 2012; 31, 9: 1403-05.
12. Ubios A, Guglielmotti M, Cabrini R. EHDP counteracts the inhibitory effect of uranyl nitrate on bone formation. *Arc Environ Health* 1990; 45,6.374-7.
13. Soriano Y, Bagán J. Los bisfosfonatos, nueva causa de osteonecrosis maxilar por fármacos: Situación actual. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2005; 10: E88-E91.
14. Fogelman I, Gnansegaran G, van der Wall H. Radionuclide and Hybrid Bone Imaging. Berlín, Alemania 2012. Ed Springer, pp 29-55.
15. Boyle W, Simonet W, Lacey D. Osteoclast differentiation and activation. *Nature* 2003;423 :337-342.
16. Juárez A. Desarrollo del sistema óseo. Departamento de embriología de la facultad de medicina, Proyecto Docente. UNAM 2010.
17. Ross M, Pawlina I. *Histología Texto y Atlas Color*, Ed Médica Panamericana, Argentina 2007.
18. Coxon J, Oades G, Colston K, Kirby R. Advances in the use of bisphosphonates in the prostate cancer setting. *Prostate Cancer and Prostatic Dis.* 2004; 7 (2): 99-104.
19. Barba J. Marcadores de remodelado óseo y osteoporosis. *Rev Mex Patol Clin*, Vol 58, num 3. pp113-137.
20. Ponte N, Fresco R, Aguirre J. Bisfosfonatos y patología oral I. Aspectos generales y preventivos. *Med Oral Patol Oral Cir BUcal.* 2006; 11. 396-400.
21. Cardona F, Bagán J, Sáinz E, Figuerido J, Ginner F, Vldán F. Osteonecrosis de los maxilares por bisfosfonatos. Actualización y puesta al día. *An. Sist. Sanit. Lavar.* 2009; 32(3): 423-437.
22. Rääkkönen J. Bisphosphonate-Induced IPP/Apppl Accumulation in cells. Publication of the University of Eastern Finland. 2011: 3-20.
23. Raisz L. Pathogenesis of osteoporosis: concepts, conflicts and prospects. *J Clin Invest.* 2005; 115(2): 3318-25.
24. Roodman G, Windle J. Paget disease of bone. *J Clin Invest* 2005. 115(2): 200-8.
25. Nuevo-González J. Hipercalcemia como urgencia médica REEMO 2009 Vol 18 (3): 51-55.

26. Dimopoulos M, Terpos E. Multiple myeloma. *Ann of Oncol.* 2010; 7: 43-50.
27. Zometa® Safety Information - Novartis oncology.
28. Fosamax® - Highlights of prescribing information. Merck 2015.
29. Graham R, Russell G. Bisphosphonates: Mode of Action and Pharmacology. *Pediatrics*; 119: 150-158.
30. Mönkkönen H, Kuokkanen J, Holen I, Evans A, Lefley DV, Jauhiainen M, Auriola Bisphosphonate-induced ATP analog formation and its effect on inhibition of cancer cell growth. *Anticancer Drugs*, 2008; 19.
31. Cremers S, Papapoulos S. Pharmacology of bisphosphonates. *Bone* 2011; 49: 42-9.
32. Marcus R, Feldman D, Nelson D, Rosen C., Miller P. Osteoporosis.. Elsevier USA 2013. Cap 74: Bisphosphonates: Pharmacology and use in the treatment of Osteoporosis: 1725-36.
33. Kennel Kurt, Drake M. Adverse effects of Bisphosphonates: Implications for osteoporosis management. *Mayo Clin Proc* 2009; 84(7): 632-638
34. Lin D, Kramer J, Ramsey D, Isarraj A, Verstovsek G, Rugge M, Parente P, Graham D, El-Serag H. Oral Bisphosphonates and the Risk of Barrett's esophagus: Case-control analysis of US veterans. *Am J Gastroenterol.* 2013; 108(19):1576-1683.
35. Cardwell C, Abnet C, Cantwell M Murray L. Exposure to oral bisphosphonates and esophageal cancer risk: A UK general practice research database cohort study. *JAMA* 1010; 304(6): 657-63.
36. Bagán J. Osteonecrosis de los maxilares por Bisfosfonatos. Ed. Medicina Oral S.L. Valencia, España. 2008.
37. Hansen T, Kunkel M, Webber A, James Kirkpatrick C. Osteonecrosis of the jaws in patients treated with bisphosphonates-histomorphologic analysis in comparison with infected osteoradionecrosis. *J Oral Pathol med.* 2006; 35 (3) 155-60.
38. Raspall G. Cirugía Maxilofacial. Médica-Panamericana, Madrid, 2002: 129-132.
39. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons. Position paper on Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws-2009 Update.



40. Di Lorenzo S, Trapassi A, Corradino B, Cordova A. Histology of the oral mucosa in patients with BRONJ at III Stage: A microscopic study proves the unsuitability of local mucosal flaps. *J Clin Med Res.* 2013; 5(1):22-25.
41. Hinson A, Smith C, Siegel E, Stack B. Is bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw an infection? A histological and microbiological ten-year summary. *Hindawi, International Journal of Dentistry,* 2014: 1-7.
42. Ferreira A, dos Santos F, Santos N, Tadee P. Imaging findings of bisphosphonate-related Osteonecrosis of the jaws: A critical review of the quantitative studies. *International Journal of Dentistry,* 2014: 1-10.
43. American Dental Association Council on Scientific Affairs. Dental Management of patients receiving oral bisphosphonate therapy - Expert panel recommendations. *JADA;* 137: 1144-50.
44. Moynadeh A, Shemesh H, Neiryneck N, Aubert C, Wesselink P. Bisphosphonates and their clinical implications in endodontic therapy. *International endodontic journal.* 2013 Vol 46: 391-8.
45. Krieger E, Jacobs C, Walter C, Wehrbein H. Current state of orthodontic patients under Bisphosphonate therapy. *Head & Face Medicine,* 2013; 9: 1-6.
46. Marx R, Cillo J, Ulloa. Oral bisphosphonate-induced osteonecrosis: risk factors, prediction of risk using CTX testing, prevention, and treatment. *J Oral Maxillofac Sur.* 2007; 65(19) 2397-2410.
47. Vescovi P, Merigo E, Meleti M, Manfredi M, Fornaini C, Nammour S, y cols. Conservative surgical management of Stage I Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *International Journal of Dentistry* 2014.
48. Epstein M, Wicknick F. Management of bisphosphonate-induced osteonecrosis: pentoxifyline and tocopherol in addition to antimicrobial therapy. An initial case series. *Oral surg oral med oral pathol oral radiol endod.* 2010;110(5):593-596.
49. Zahrowski JJ. Bisphosphonate treatment: an orthodontic concern calling for a proactive approach. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2007; 131(3): 311-20.