



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

BIFOSFONATOS ASOCIADOS A OSTEONECROSIS EN
CIRUGÍA BUCAL.

T E S I N A

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

CIRUJANO DENTISTA

P R E S E N T A:

ADRIÁN IVÁN VALLARDY CRUZ

TUTORA: Mtra. ROCÍO GLORIA FERNÁNDEZ LÓPEZ

MÉXICO, D.F.

2016



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.

Agradecimientos.

A mis padres:

Quienes les agradezco su apoyo, comprensión, ejemplo, esfuerzo, dedicación, cariño y amor que siempre me dan, por hacer de mi la persona que ahora soy gracias papás los amo muchísimo.

Rebeca, por todo el apoyo incondicional que me brinda día a día, por ser mi ejemplo, por ser mi amiga, por ser uno de los pilares más fuertes que tengo a mi lado, por estar siempre que la necesito, por esas tortas que desde que tengo memoria aparecen a diario antes de irme a la escuela, pero sobre todo el más importante, ser mi madre y la mejor. ¡Gracias maa!

Adrián, por ser mi ejemplo a seguir en todo sentido, por los consejos que me da, por el esfuerzo que realiza todos los días en su trabajo, por siempre estar en los momentos difíciles conmigo, por esos desvelos donde me acompaño a lo largo de toda mi formación académica, por siempre exigirme y creer en mí, pero sobre todo por demostrarme con el ejemplo como ser una mejor persona todos los días y ser el mejor de todos. ¡Gracias paa!

A mis hermanos:

Por ser los más latosos, peleoneros, berrinchudos, cariñosos, con corazón de pollo de todos, les doy las gracias. Pero sobre todo por estar conmigo y brindarme su amor, comprensión, admiración y darle sentido a mi vida todos los días al llegar a casa.

A Juanito (mi regalo de cumpleaños) gracias por estar conmigo y creer en mí, por dejarme ser tu ejemplo, el cual vas a superar muy pronto, por todos los momentos alegres y chistosos que me haces pasar, por dejarme enseñarte lo poquito que se cuando me preguntas. ¡Gracias hermanito!

A Johan (mi copia) mi hermano el más guapo de todos, gracias por estar conmigo siempre, por ayudarme con las computadoras, por acompañarme en todos los momentos importantes de mi vida, por hacer más amena la comida en casa con todo lo que dices, por dejarme ser tu amigo y hermano, por sorprenderme todos los días con tu actitud positiva y tu astucia, pero sobre todo por creer en mí. ¡Gracias Johi!

A Ían (mi bebé) gracias a mi hermanito el mas chiquito, por ser el más latoso, chistoso, enojón, pero de todos al que más quiero, gracias por ser parte de mi familia, por el amor que me demuestra todos los días y por la motivación de verlo crecer. ¡Gracias hermanito!

A mis tíos Gilberto y Vero

Por haber estado conmigo y apoyado en mi formación académica, por el cariño que me ofrecen, por los consejos de mi tío Gilo, por el apoyo incondicional de ambos en momentos difíciles, pero sobre todo por ser parte de mi familia. Gracias tíos.

A Raquel Villalobos, por estar conmigo en todo momento, por darme tu amor y cariño sin interés, por ser mi amiga, mi compañera de trabajo, mi compañera de relajo, por pasar los mejores momentos de mi carrera a mi lado, por la paciencia y dedicación que compartiste conmigo en la facultad, por compartir conmigo los triunfos y derrotas que pase en toda la carrera, por escucharme cuando lo necesitaba, pero sobre todo creer en mí y ahora ser parte de mi familia. Gracias gordis.

Alejandra Sáez, por estar conmigo y ser parte de mi vida fuera y dentro de mi carrera, por aceptarme en su familia, dejarme probar la sabrosa comida que hace, y darme su mano cuando lo necesito entre otras cosas. Gracias.

Julio Villalobos, por ser parte de mi nueva familia, por aconsejarme, por estar conmigo durante la mayoría de mi formación académica, por mantenerme informado del resultado de los partidos de la liga mexicana, por darme un poquito de su tiempo para contarle como me había ido en la escuela, y por muchas otras cosas. Gracias.

La Judi, (Judith Villalobos) por compartir conmigo parte de su tiempo fuera y dentro de la facultad, por poner la música en los días de desvelo (aunque nunca dejo que terminara ninguna canción), por tu tiempo para escucharme, tu cariño y afecto, pero sobre todo por aceptarme como parte de tu familia.

A mis amigos Ricardo y Julio, por la gran amistad que siempre me han brindado, por el apoyo que me dieron siempre que lo necesite, por esas experiencias tan buenas que vivimos desde chicos, y todas las tonterías que hicimos en la prepa, gracias por ser más que mis amigos los quiero brothers.

A mis amigos de las brigadas, (Isela, sherlyn, Allito, Jorge, Meche y Chio) quienes me acompañaron en mi última etapa rumbo al seminario, por haberme hecho pasar el servicio social más divertido de todos, los quiero muchos amigos.

A los graduados, Isela, Iván y Dalí por haber vivido intensamente la graduación, y no darnos la espalda en ningún momento, pero en especial a **Isela** a quien agradezco infinitamente su amistad, comprensión, y considero mi gran amiga.

A mis amigos de la carrera, (Paco y Rafa) por haber estado picando piedra durante los primeros años que estuvimos en la facultad.

A mis amigos del seminario de cirugía bucal, (Humberto, Enrique y Rodrigo) con quienes especialmente pase la última etapa y una de las mejores, les agradezco su compañía y amistad.

A mis profesores, por haber sido el primer pilar en mi formación académica, y haberme enseñado su profesión. Entre ellos (Dr. Juan Carlos Pompa Valdez de la ENP 5, Dr. Víctor Moreno Maldonado, Dr. Domingo Ponce García, Dr. Víctor Díaz Michel, Dr. Juan Carlos Rodríguez Avilés.) con quienes tuve un acercamiento y orientación durante este proceso.

A mi tutora, Mtra. Rocío Gloria Fernández López por haberme brindado su ayuda en la elaboración de mi tesina, aconsejarme y apoyado en esta etapa final de la licenciatura.

A la Universidad Nacional Autónoma de México por haberme dejado aprender en sus aulas y clínicas de la **Facultad de odontología** que es mi segunda casa, por haberme formado académicamente y haber hecho de mí un profesionalista.

Soy orgullosamente UNAM.

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN.....	9
PROPÓSITO.....	10
OBJETIVO.....	10
CAPÍTULO I.....	11
TEJIDO ÓSEO.....	11
1.1 Fisiología ósea.....	11
1.2 La Parathormona.....	11
1.3 La Vitamina D.....	12
1.4 La Calcitonina.....	12
1.5 Hueso.....	12
1.6 Matriz inorgánica y orgánica.....	12
1.7 Células osteoprogenitoras.....	13
Osteoblastos:.....	13
Osteocitos:.....	13
Osteoclasto:.....	13
1.8 Remodelación ósea.....	13
1.9 Papel de los osteoclastos en el recambio óseo normal y Renovación.....	14
1.10 Sistema osteoprotegerina, RANK Y RANKL.....	17
1.11 Factores que afectan la cicatrización ósea.....	18
CAPÍTULO II.....	20
BIFOSFONATOS.....	20
2.1 Historia.....	20
2.2 Estructura y clasificación de los bifosfonatos.....	20
2.1.1 Nitrogenados o aminobifosfonatos.....	21
2.1.2 No nitrogenados.....	21

BIFOSFONATOS ASOCIADOS A OSTEONECROSIS EN CIRUGÍA BUCAL

2.3	Mecanismos de acción.....	22
2.4	Farmacocinética.....	23
2.5	Farmacodinamia.....	24
2.6	Indicaciones médicas para los bifosfonatos.....	24
2.6.1	La enfermedad ósea de Paget.....	25
2.6.2	Osteoporosis.....	25
2.6.3	Hipercalcemia.....	25
2.6.4	Mieloma múltiple.....	26
2.6.5	Cáncer de mama.....	26
2.6.6	Cáncer de próstata.....	26
2.7	Precauciones.....	27
2.8	Vías de administración.....	27
2.9	Los bifosfonatos más usados.....	28
2.10	Efectos adversos de los bifosfonatos.....	28
2.10.1	Efectos adversos gastroesofágicos.....	28
2.10.3	Efectos adversos oculares.....	28
2.10.4	Toxicidad renal.....	29
2.10.5	Hipocalcemia.....	29
2.10.6	Respuesta de fase aguda.....	29
2.10.7	Dolor músculo-esquelético.....	29
2.10.8	Fracturas atípicas de la diáfisis femoral.....	29
2.10.9	Osteonecrosis de los maxilares.....	30
2.10.10	Gestación y lactancia.....	30
2.10.11	Reacciones cutánea.....	30
2.11	Contraindicaciones.....	31
CAPÍTULO III.....		32
OSTEONECROSIS DEL MAXILAR Y LA MANDÍBULA INDUCIDA POR BIFOSFONATOS.....		32
3.1	Definición.....	32

BIFOSFONATOS ASOCIADOS A OSTEONECROSIS EN CIRUGÍA BUCAL

3.2	Criterios para su definición	32
3.3	Manifestaciones características.....	32
3.4	Diagnósticos diferenciales	34
3.5	Fisiopatología	34
3.6	Factores de riesgo (médicos)	35
3.7	Relación entre los corticoides y bifosfonatos	36
3.8	Complicaciones del uso de corticoides y bifosfonatos	37
3.9	Factores de riesgo (odontológicos).....	37
3.10	Otros factores	37
3.11	Examen clínico radiológico.....	38
3.12	Pruebas de laboratorio	38
CAPÍTULO IV		40
MANEJO DEL PACIENTE		40
4.1	Prevención	40
4.2	Recomendaciones para la prevención de la osteonecrosis asociada a bifosfonatos de administración intravenosa	40
4.3	Recomendaciones para la prevención de la osteonecrosis asociada a bifosfonatos de administración oral	41
4.4	Recomendaciones durante la administración del tratamiento intravenoso con bifosfonatos	41
4.5	Recomendaciones durante la administración del bifosfonatos vía oral.....	41
4.6	Recomendaciones después del tratamiento intravenoso con bifosfonatos	42
CAPÍTULO V		43
TRATAMIENTO DE PACIENTE		43
5.1	Pacientes con enfermedad periodontal.....	43
5.2	Indicaciones para implantes	43
5.3	Tratamiento de conductos	44
5.4	Cirugía bucal y maxilofacial	44
CAPÍTULO VI		45

PROTOCOLO DE TRATAMIENTO DE OSTEONECROSIS MAXILAR	45
6.1 Estadio 1.....	45
6.2 Estadio 2.....	46
6.3 Estadio 3.....	47
6.4 Tratamiento para pacientes con osteonecrosis de los maxilares establecida.....	50
6.5 Antibioticoterapia	50
6.6 Opciones en el tratamiento	50
6.7 Tratamientos recientes	51
CONCLUSIONES.....	52
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	54



INTRODUCCIÓN

Los bifosfonatos se introdujeron como una alternativa a las terapias de reemplazo de hormonas para el tratamiento de osteoporosis y para tratar tumores osteolíticos. Más recientemente, ha sido evidente que estos fármacos podrían llevar a exposiciones óseas dolorosas llamada osteonecrosis de los maxilares, estableciendo una fuerte relación entre ellas.

El riesgo de osteonecrosis puede aumentar con las extracciones dentales y la mala higiene bucal, de tal manera que al exponerse el hueso a la flora, se infecta produciendo dolor, inflamación, infección con supuración y, finalmente necrosis ósea.

Esta lesión no tiene un tratamiento eficaz por lo que ocasiona una gran morbilidad a los pacientes. Siempre que sea posible se deberán evitar todas las alternativas quirúrgicas electivas en pacientes que hacen uso de estos fármacos. En caso de que la cirugía es esencial el paciente debe ser informado sobre los riesgos.

Los bifosfonatos, también denominados difosfonatos o bisfosfonatos, son fármacos, de gran utilidad en el tratamiento de ciertas enfermedades metabólicas óseas. Son medicamentos empleados en el tratamiento del mieloma múltiple, las metástasis óseas y la hipercalcemia maligna, así como en la prevención y tratamiento de enfermedades del sistema óseo esquelético como la enfermedad de Paget y especialmente, la osteoporosis.

Su patogenia radica en la interrupción de la actividad remodeladora osteoclástica y del recambio celular óseo, agravada por una insuficiencia vascular localizada como consecuencia de cambios isquémicos. Esta inhibición es parcial en el caso de bifosfonatos orales, produciéndose osteonecrosis y sólo en casos de altas dosis acumuladas tras largos periodos de tiempo; si se administran vía intravenosa, la inhibición osteoclástica es irreversible, produciéndose su apoptosis.

PROPÓSITO.

Estudiar y analizar el comportamiento de los bifosfonatos en relación con la osteonecrosis de los maxilares aplicado al procedimiento quirúrgico en cirugía bucal, como medidas de prevención y revisión de los protocolos de atención, en este tipo de lesiones causadas por el empleo de estos medicamentos. Haciendo énfasis en el conocimiento adecuado de la terapéutica de estas lesiones necróticas en los pacientes.

OBJETIVO.

El objetivo de éste trabajo es informar acerca del consumo de bifosfonatos asociados a los problemas de osteonecrosis en los maxilares , sus acciones y efectos en el área de cirugía bucal, con el propósito de ampliar las medidas preventivas y los posibles tratamientos con los que disponemos en la actualidad.

CAPÍTULO I

TEJIDO ÓSEO

El tejido óseo se encuentra en un proceso constante de crecimiento, remodelación y autorreparación. Contribuye a la homeostasis del organismo al brindar sostén y protección, producir células sanguíneas y almacenar minerales y triglicéridos.¹

Es el principal constituyente del esqueleto y actúa como soporte de los tejidos blandos, protegiendo los órganos vitales situados en las cavidades craneal y torácica así como en el canal raquídeo.

El hueso aloja y protege a la médula roja, que produce las células de la sangre. Además de desempeñar estas funciones, los huesos actúan como depósito de calcio, fosfato y otros iones, almacenándolos o liberándolos de manera controlada para mantener constante la concentración de estos importantes iones en los líquidos corporales. El tejido óseo es un tipo de tejido conjuntivo especializado formado por células y por materia extracelular calcificada, la matriz ósea.²

1.1 Fisiología ósea

Una vez alcanzada la masa ósea máxima, lo cual ocurre hacia el fin de la tercera década de la vida, el mantenimiento de la misma depende de un complejo y equilibrado proceso de remodelación ósea, con sus dos fases fundamentales: la resorción (que dura cerca de 3 semanas por sitio), comandada por los osteoclastos, y la formación (fabricación y depósito de matriz extracelular ósea), llevada a cabo por los osteoblastos y que tarda 3 a 4 meses. En ellas intervienen numerosos factores sistémicos de naturaleza inmuno-endócrina, así como elementos de regulación local.

1.2 La Parathormona

La Parathormona (PTH) se secreta por las glándulas paratiroides y es importante para el mantenimiento de la calcemia. Esta hormona aumenta la resorción ósea, aumenta la reabsorción tubular renal de calcio, y aumenta la absorción intestinal de calcio estimulando la síntesis renal de 1,25-vitamina D; por lo tanto aumenta la calcemia. Su secreción aumenta cuando desciende la calcemia y disminuye cuando esta aumenta.

1.3 La Vitamina D

Es producida principalmente por la piel. En la piel se sintetiza por la acción de la luz solar sobre el 7-dehidrocolesterol; pero debe transformarse en 1,25-vitamina D, para ejercer actividad biológica. Esta transformación se produce principalmente en el riñón por estímulo de la PTH. Produce un aumento en la absorción intestinal de calcio, manteniendo los niveles normales de calcemia contribuyendo a la normal mineralización del hueso.

1.4 La Calcitonina

Es una hormona secretada por las células C de la glándula tiroides. Su secreción se estimula por varios factores, entre ellos el aumento de la calcemia. Sus efectos predominantes son el descenso de la resorción ósea y de la reabsorción tubular renal de calcio.

Otras hormonas actúan sobre el metabolismo del calcio y del hueso, como los esteroides gonadales y suprarrenales, la tiroxina, la insulina y la hormona del crecimiento, aunque, a diferencia de las hormonas calciotropas, su secreción no depende principalmente de la concentración extracelular de calcio.

La concentración de las hormonas que regulan el metabolismo del calcio determina la dirección del recambio óseo, pero los factores locales modulan el efecto final y, a su vez, modifican la concentración de las hormonas y la respuesta biológica a nivel de los osteoblastos y los osteoclastos.

1.5 Hueso

El hueso es un tejido conjuntivo especializado cuya matriz extracelular esta calcificada e incluye las células que lo secretan.³

1.6 Matriz inorgánica y orgánica

El componente inorgánico del hueso son cristales de hidroxiapatita de calcio, compuestos en especial de calcio fósforo.

La porción inorgánica del hueso, que constituye alrededor del 65% de su peso seco, se integra sobre todo con calcio y fósforo, además de otros elementos, entre ellos bicarbonato, citrato, magnesio, sodio y potasio. El calcio y el fósforo existen en particular en forma de cristales de hidroxiapatita

$(Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2)$.

El componente orgánico que predomina en el hueso es colágena tipo I.

El componente orgánico de la matriz ósea, que constituye alrededor del 35% del peso seco del hueso, incluyen fibras que son casi del modo exclusivo de colágena tipo I.

La colágena la mayor parte de la cual es del tipo I, constituye alrededor de 80 a 90%.⁴

1.7 Células osteoprogenitoras

Osteoblastos:

Son células diferenciadas que sintetizan colágeno y la parte orgánica de la matriz orgánica, participan en el proceso de mineralización de la matriz orgánica.

Osteocitos:

Es una célula ósea madura y está encerrada en la matriz ósea que secreta antes como osteoblasto.

Una vez que el osteoblasto que totalmente rodeado por osteoide o matriz ósea cambia su nombre por osteocito.³

Osteoclasto:

Son células móviles, gigantes y multinucleadas responsables de la reabsorción del tejido óseo, participan en los procesos de remodelación además, pueden encontrarse en depresiones superficiales de la matriz ósea llamadas lagunas de Howship.⁵

1.8 Remodelación ósea

La remodelación ósea consiste en la reabsorción de una cantidad de hueso determinado llevada a cabo por los osteoclastos, así como la formación de la matriz osteoide por los osteoblastos y su posterior mineralización. Este fenómeno tiene lugar en pequeñas áreas de la cortical o de las superficie trabecular llamadas "unidades básicas de remodelado óseo". *Figura 1.*

Siendo este proceso continuo y dinámico que normalmente implica la alteración coordinada entre los tres tipos de células: los osteoclastos encargados de la resorción ósea, los osteoblastos formadores de hueso, y osteocitos, que actúan como mecanismos de transducción en el hueso. Permitiendo la renovación de un 5 - 15 % del hueso total al año en condiciones normales.⁶

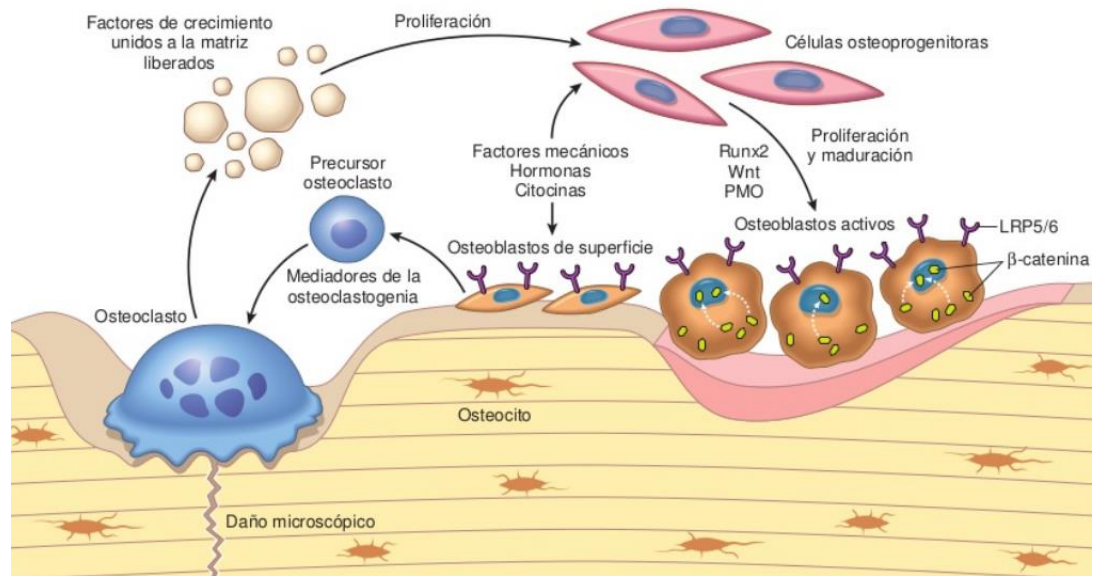


Figura 1. Ciclo de proliferación y diferenciación celular ósea. ⁶

1.9 Papel de los osteoclastos en el recambio óseo normal y Renovación

Debido a que la acción terapéutica y la toxicidad de ambos bifosfonatos intravenosos y orales afectan a los osteoclastos, es esencial entender el papel que esta célula juega en la renovación normal de los huesos y remodelación ósea. Los osteoclastos se desarrollan a partir de precursores de osteoclastos en la médula ósea, que se diferencia en osteoclasto a partir de células madre mesenquimatosas. Estas células precursoras de los osteoclastos salen de la médula ósea como células mononucleares circulantes, a diferenciar (en respuesta a factores de transcripción como cFos y PU.1), y fusionadas en las células gigantes multinucleadas (para madurar a los osteoclastos). ⁷ Figura 2.

En el ciclo normal de la médula-renovación, el osteoclasto comienza resorción ósea en respuesta a la hormona paratiroidea y el receptor activador del factor nuclear kappa-B ligando (RANKL) mediante el desarrollo de un borde festoneado en su interfaz con la superficie del hueso y la secreción de ácido clorhídrico a un pH de 1 en un área de sellado conocido como laguna de Howship. ⁷

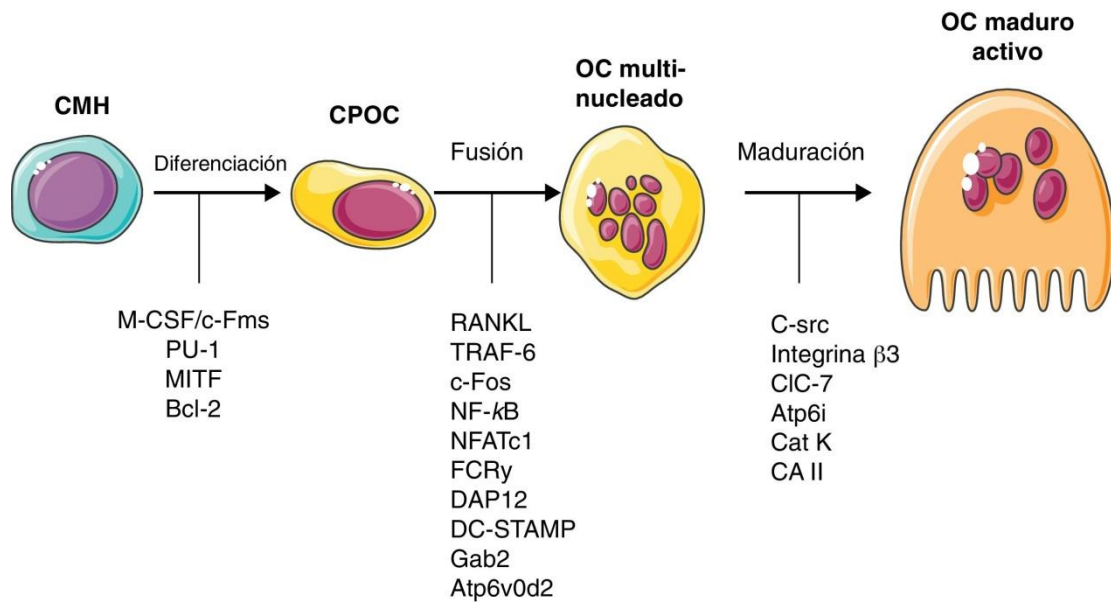


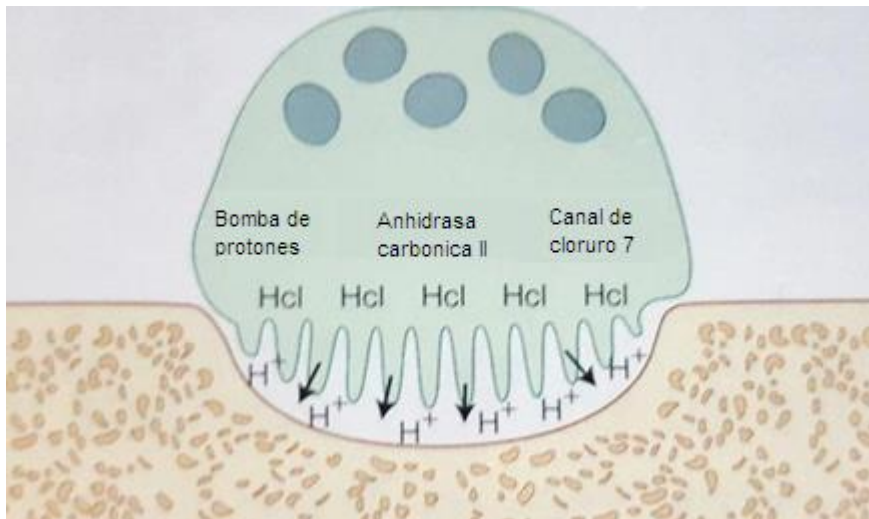
Figura 2. Los osteoclastos se desarrollan en varias etapas a partir de células precursoras de los osteoclastos de la médula ósea en respuesta a varias citoquinas y factores de transcripción. Activador RANK ligando-receptor del factor nuclear KB; IL-1-interleucina-1; IL-6-interleucina-6.⁸

Este ácido fuerte desmineraliza la matriz mineral ósea, lo que provocó la descomposición del componente orgánico de la matriz ósea (que es más del 99% de colágeno) por la enzima colagenasa. Esta serie de eventos precipita la liberación de la proteína morfogenética ósea (BMP) y similares a la insulina, estos son los factores de crecimiento I y 2 (ILG1 y ILG2), todas las proteínas de ácido insoluble que a su vez promueven la diferenciación de las células mesenquimatosas locales y circulantes en osteoblastos, estimulando así la formación de hueso nuevo. (Figura 4). Estos osteoblastos recién diferenciados secretan matriz osteoide, dentro del cual quedan atrapados. Con el tiempo, estos osteoblastos se convierten en osteocitos maduros.⁷

Los osteoblastos también transportan a las proteínas, incluyendo, entre otros, la osteocalcina, sialoproteína, BMP, ILG1, y ILG2. Estas proteínas participan en el mantenimiento de la matriz ósea y, una vez liberado de la matriz ósea a través de la resorción osteoclástica, la regeneración de hueso nuevo.⁷

Sin la resorción ósea osteoclástica, la eliminación de hueso viejo, seguido por la formación de hueso nuevo, más elástico, no se produce. La resorción

por osteoclastos se producirá individualmente en la zona ahuecada de salida de hueso, conocido como una laguna Howship (ver Figura 3).⁷



*Figura 3. Osteoclasto activo.*⁷

Este ácido fuerte desmineraliza la matriz mineral ósea, lo que provoca la descomposición del componente orgánico de la matriz ósea (que es más del 99% de colágeno) por la enzima colagenasa. Esta serie de eventos precipita la liberación de la proteína morfogenética ósea y similares a la insulina, factores de crecimiento I y 2 (ILG1 y ILG2), todas las proteínas de ácido insoluble que a su vez promueven el de de las células madre locales y la diferenciación de circulación de los osteoblastos, además estimulan la formación de hueso nuevo. *Figura 4.*

Estos osteoblastos recién diferenciadas secretan osteoide, dentro del cual quedan atrapados. Con el tiempo, estos osteoblastos se convierten en osteocitos maduros que mineralizan aún más el osteoide en hueso maduro.⁷

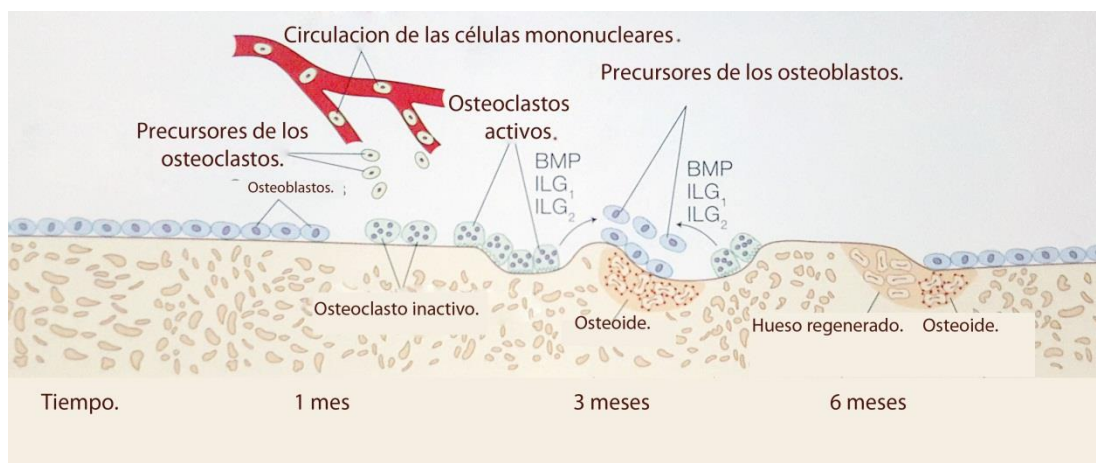


Figura 4. Actividad de remodelación ósea.⁷

1.10 Sistema osteoprotegerina, RANK Y RANKL

Las células del estroma osteoblástico están esencialmente implicadas en la función y diferenciación osteoclástica a través del contacto célula-célula. Algunos estudios demostraron la presencia de un factor en la membrana de las células osteoblásticas, miembro de la superfamilia de ligandos del FNT (Factor de Necrosis Tumoral): el RANKL (Ligando Receptor del Activador del Factor Nuclear Kappa-B). Su producción es máxima en las células indiferenciadas del estroma y se reduce a medida que madura el fenotipo osteoblástico. Estimula la diferenciación, supervivencia y fusión de las células precursoras de osteoclastos, activa los osteoclastos maduros y prolonga su vida útil. Como resultado permite la expansión de la masa osteoclástica activa capaz de formar sitios de resorción ósea.⁹

Los efectos del RANKL están mediados por su unión a un receptor altamente específico: el RANK, al cual activan. Es una proteína trans-membrana expresada por los osteoclastos. La unión del RANK (Receptor del Activador del Factor Nuclear Kappa-B) con su ligando (RANKL) induce la activación de una cascada de eventos intracelulares que llevan a la diferenciación y activación de los osteoclastos.⁹

Se logró identificar una proteína que inhibe el desarrollo de osteoclastos: la osteoprotegerina (OPG) también miembro de la superfamilia de receptores del TNF que funciona como un factor soluble segregado por los osteoblastos no anclados a la membrana. Actúa como receptor señuelo uniéndose al RANKL y neutralizándolo, ocupa e impide su unión con el RANK. Inhibe la

diferenciación, supervivencia y fusión de los precursores de osteoclastos, bloquea la activación de los osteoclastos maduros e induce a su apoptosis.

En resumen, para diferenciarse y madurar las células de estirpe osteoclástica deben tener contacto directo con los osteoblastos, interrelación mediante la unión de un receptor a su ligando presentes en las respectivas membranas. Si hay suficiente OPG en el medio se unirá al RANKL de los osteoblastos impidiendo su interacción con el RANK de los precursores osteoclásticos lo que frenará el proceso de funcionalización osteoclástica.⁹ *Figura 5.*

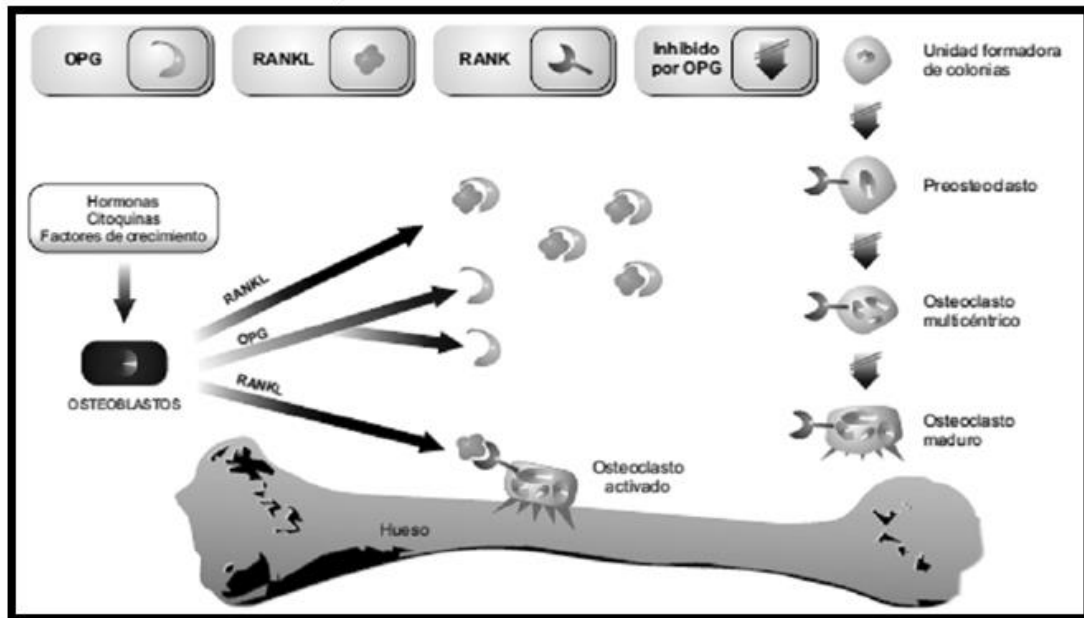


Figura 5. Regulación de la osteogénesis por el sistema RANKL/RANK: el ligando del RANK se une a su receptor Rank provocando la maduración del osteoclasto pre-fusionado hacia osteoclastos multinucleados y, finalmente, hacia osteoclastos activados.⁹

1.11 Factores que afectan la cicatrización ósea

Una variedad de situaciones sistémicas pueden afectar la densidad local del hueso y, en definitiva, influir sobre el sostén del diente o el volumen de hueso. La duración de cada fase de la cicatrización, depende también de la edad del paciente, el sitio de la lesión, el estado general de salud del paciente y su estado nutricional.

Entre las enfermedades que afectan la masa ósea figuran la osteopenia, la osteoporosis y la diabetes mellitus. Existen además ciertos factores que

pueden interferir sobre la formación de hueso como por ejemplo:

- Falta de proliferación vascular en la herida.
- Estabilización incorrecta del coágulo y tejido de granulación en el defecto.
- Crecimiento dentro de la lesión de tejido “no óseo” o tejido fibroso, con elevada actividad proliferativa.
- Contaminación bacteriana.¹⁰

CAPÍTULO II

BIFOSFONATOS

Los bifosfonatos son potentes inhibidores de los osteoclastos ejerciendo una fuerte interacción con estas células, produciendo una marcada disminución de la reabsorción ósea. Se utilizan habitualmente en los pacientes con osteoporosis, cáncer avanzado, metástasis óseas e hipercalcemia maligna, entre otras.¹¹

2.1 Historia

A pesar de que los bifosfonatos fueron sintetizados en el siglo XIX, el conocimiento sobre sus características biológicas data desde la década de 1960. En el pasado, estos componentes fueron utilizados para múltiples propósitos industriales, como agente anti-sedimentación y para prevenir la formación de carbonato de calcio. En el año de 1865, el Prof. Fleisch y colaboradores observaron que el pirofosfato llevaba cristales de fosfato para el calcio impidiendo la formación de cristales y disolución *in Vitro*. En colaboración con los Drs. Francis y Rusell, mostraron que los análogos de los pirofosfatos, bifosfonatos, denominados en la época como difosfonatos, interactuaban de forma similar al fosfato de calcio *in Vitro*, inhibiendo tanto la mineralización como la reabsorción ósea animal.¹⁰

En 1969 fue publicado por primera vez sobre los bifosfonatos en el Science and Nature. Veinte años más tarde estos elementos fueron utilizados en las drogas para disfunciones óseas.¹¹

En odontología se incluyeron en pastas dentales como agentes antiplaca. Más tarde comenzaron las investigaciones que llevaron a las indicaciones actuales.¹²

2.2 Estructura y clasificación de los bifosfonatos

Se caracterizan por ser un grupo de fármacos similares estructuralmente al pirofosfato inorgánico en el que el enlace P-O-P se sustituye por un enlace P-C-P más resistente a la hidrólisis enzimática de las fosfatasas alcalinas y con una gran afinidad para unirse a la hidroxiapatita del hueso evitando su disolución. Su estructura molecular muestra 3 dominios funcionales.¹² Dominio P-C-P (es el gancho de unión al compuesto mineral). *Figura 6.*¹²

Cadena lateral R1 (determinante de la fijación a la hidroxiapatita).

Cadena R2 (determinante de la potencia de unión al mineral óseo).

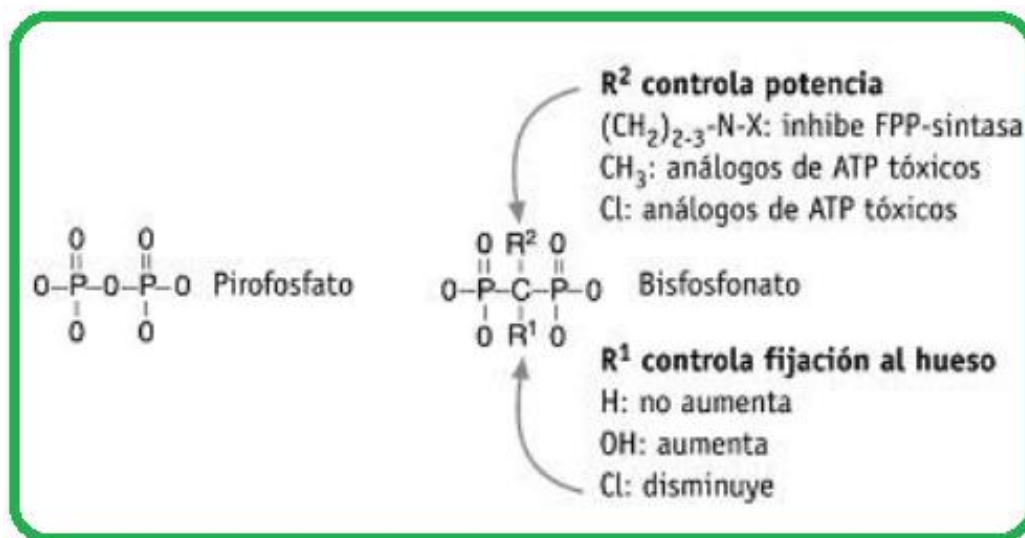


Figura 6. Estructura química de los bifosfonatos.¹²

Se clasifican en función de la cadena lateral unida al átomo de carbono, que les confiere la variación de la actividad biológica y de la distinta potencia antirresortiva.¹²

2.1.1 Nitrogenados o aminobifosfonatos

Inhiben las enzimas de la vía del mevalonato, en concreto la farnesilpirofosfato-sintetasa, siendo los osteoclastos inducidos a la apoptosis. Son los más potentes, este grupo es el más relacionado con la producción de osteonecrosis maxilar.¹²

2.1.2 No nitrogenados

Son incorporados a los análogos no hidrolizables del ATP haciéndose citotóxicos y bloqueando la función del osteoclasto hasta su destrucción. Este tipo de fármaco presenta un potente efecto inhibitor de la reabsorción ósea, por lo que promueve la apoptosis y limita el desarrollo de los osteoclastos, disminuye la apoptosis sobre los osteoblastos, y también presenta propiedades antiangiogénicas reduciendo el EGF (factor de crecimiento del endotelio) circulante. Por este motivo, se ha usado ampliamente durante los últimos 30 años para el tratamiento de las enfermedades metabólicas óseas como: Osteoporosis, Osteopenia, Enfermedad de Paget, etc.¹² Figura 7.

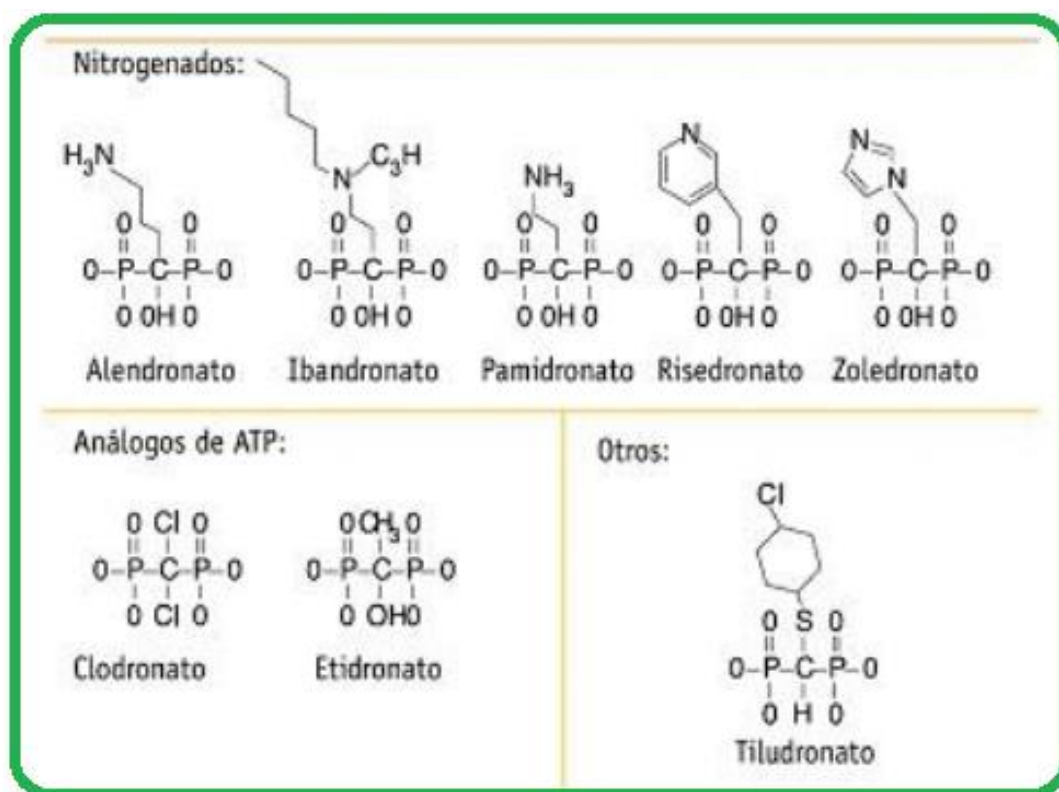


Figura 7. Estructura química de los bifosfonatos y sus familias.¹²

2.3 Mecanismos de acción

Los bifosfonatos utilizados clínicamente comparten las siguientes propiedades farmacológicas: son incorporados principalmente por el esqueleto, se unen fuertemente a los cristales de hidroxapatita, suprimen la reabsorción ósea mediada por los osteoclastos, son retenidos durante mucho tiempo en el esqueleto y son eliminados por la orina sin metabolizar. Sus efectos *in Vivo* son la inhibición de la mineralización y la inhibición de la reabsorción ósea. Si bien los primeros bifosfonatos tenían la misma capacidad para estos dos efectos, se han ido sintetizando compuestos, modificando la composición de la cadena R2 para que incluya un grupo⁷ amino, lo que les confiere una mayor actividad antirresortivos pero sin gran inhibición de la mineralización ósea, lo cual ha permitido su uso en patologías con aumento de la reabsorción ósea. A este grupo se les denomina aminobifosfonatos y dentro de ellos tenemos el pamidronato, el alendronato, el risedronato, el neridronato, el ibandronato y el zoledronato.⁷

Entre las propiedades biológicas y los mecanismos de acción de los bifosfonatos se encuentran los siguientes:

- Inhibición de la reabsorción ósea osteoclástica.
- Inducción de los osteoblastos a secretar un inhibidor de la secreción ósea mediada por osteoclastos.
- Inducción de apoptosis en los osteoclastos.
- Inhibición de la apoptosis de osteocitos y células de la línea osteoblástica.
- Efecto antiangiogénico que reduce el EGF (factor de crecimiento endotelial).
- Presentan propiedades antitumorales: inhibición de la proliferación e invasión de las células tumorales e inhibición de la adhesión de las células tumorales al tejido óseo.
- Inducción de apoptosis en varias líneas celulares malignas e inhibición de la actividad proteolítica de las metaloproteinasas de la matriz.^{13,14.}

2.4 Farmacocinética

Los bifosfonatos presentan en su composición química dos átomos de fósforo unidos a un átomo de carbono (P-C-P). Esta estructura les confiere una resistencia a la hidrólisis enzimática y les permite fijarse con gran facilidad a la superficie de los cristales de hidroxiapatita con una rápida y eficiente unión del fármaco a la superficie mineral ósea. Su acción primordial consiste en inhibir la reabsorción ósea mediante la supresión de la actividad de los osteoclastos.^{15, 16, 17.}

Sólo 0.64 de bifosfonatos orales es absorbente en el intestino delgado; de esta cantidad, el 30% un 40% se elimina por vía renal. Por tanto, sólo 0.50% se pone a disposición de los huesos. Si el bifosfonato se toma con comida, la absorción se reduce aún más (se recetan generalmente 2 horas antes de la ingesta de comidas).

La vida media en circulación de los bifosfonatos orales e intravenosos va desde una escasa 0,5 horas a un máximo de 2 horas, lo que demuestra su rápida absorción en la matriz ósea.

Las dosis repetidas se acumulan en la matriz ósea y sólo pueden ser removidos por resorción mediada por los osteoclastos como parte del ciclo del recambio óseo. Debido a que los bifosfonatos son tóxicos para los

osteoclastos y evitan el recambio óseo.¹⁸

Por lo tanto, la toxicidad del bifosfonato depende de la dosis y del tiempo.⁷

La vida media de los bifosfonatos en el torrente sanguíneo es muy corta y oscila entre los 30 minutos y las 2 horas pero una vez absorbidos por el tejido óseo, pueden persistir durante más de 10 años en los tejidos esqueléticos.^{19, 20.}

2.5 Farmacodinamia

En lo que respecta al mecanismo de acción celular y molecular, los bifosfonatos se pueden agrupar en dos grandes clases: 1. Compuestos simples, que son muy parecidos al pirofosfato (por ejemplo etidronato). Se incorporan en análogos del ATP que se acumulan dentro de los osteoclastos y facilitan su apoptosis. 2. Bifosfonatos potentes que contienen nitrógeno (por ejemplo alendronato, risedronato, ibandronato, zoledronato). Estos fármacos evitan la resorción ósea interfiriendo en el anclaje mediante prenilación de las proteínas de superficie celular con la membrana del osteoclasto, unión que es necesaria para la fijación de éste al hueso.^{15, 16, 17.}

2.6 Indicaciones médicas para los bifosfonatos

El bifosfonatos por vía intravenosa, Aredia (pamidronato) y Zometa (zoledronato) ha sido aprobado por la FDA para el tratamiento destinado a estabilizar la osteólisis de los depósitos metastásicos documentados de diversas neoplasias malignas en hueso y para la reducción de la hipercalcemia asociada con ciertas enfermedades malignas. Los bifosfonatos orales Didronel (etidronato) y Skelid (tiludronato) son el tratamiento de elección en el tratamiento de la enfermedad ósea de Paget activa, Fosamax (alendronato), Actonel (risedronato), y Boniva (ibandronato) son aprobados por la FDA para el tratamiento de la osteoporosis, sino también prescribe con frecuencia "fuera de etiqueta" de osteopenia. Uso fuera de etiqueta (es decir, no uso autorizado específicamente por la FDA) y el uso moderado de Aredia para tratar a niños con osteogénesis imperfecta grave", displasia fibrosa, enfermedad de Gaucher osteoporosis juvenil, y la osteoporosis inducida por esteroides. Además, muchos oncólogos médicos han administrado bien Aredia o Zometa como medida preventiva o un¹⁸ tratamiento para la sospecha de metástasis en los huesos. Los bifosfonatos orales fueron utilizados incluso fuera del hueso en un intento de reducir la pérdida ósea periodontal en mujeres postmenopáusicas. Sin embargo, debido a los ahora reconocidos riesgos de desarrollar osteonecrosis inducida por bifosfonatos de los maxilares, esta indicación no ha sido prescrita aún más.¹⁸

2.6.1 La enfermedad ósea de Paget

La enfermedad ósea de Paget, también conocida como osteítis deformante, fue descrita por primera vez en 1876 por el cirujano inglés (James Paget). Se trata de una alteración focal esquelética en la que el remodelado óseo está acelerado, con un aumento inicial de la resorción ósea seguida de una actividad osteoblástica excesiva. Como consecuencia de esto, se produce deformidad y aumento del tamaño del hueso con un patrón defectuoso y desorganizado (hueso plexiforme) y por tanto, más susceptible a las fracturas y deformidades.²¹

Por sus características patogénicas la base del tratamiento de la enfermedad ósea de Paget son los fármacos antirresortivos con los que se intenta conseguir la normalización del recambio óseo. Desde la introducción en 1970 de los bifosfonatos, estos agentes se han convertido en el tratamiento de elección 4 –13 tanto por su mejor perfil de eficacia como por su seguridad frente a la calcitonina que era el antirresortivo utilizado hasta entonces.^{21, 22.}

2.6.2 Osteoporosis

La osteoporosis es un trastorno óseo generalizado que se caracteriza por la pérdida de masa ósea y deterioro de la estructura del tejido óseo, con el consiguiente aumento de la fragilidad del hueso y de la susceptibilidad a fracturas. El déficit de estrógenos que se produce tras la menopausia es la causa más frecuente de osteoporosis.

Los bifosfonatos son análogos de pirofosfato que se unen a la hidroxiapatita del hueso. Como no pueden ser degradados por los osteoclastos, inhiben la resorción ósea mediada por éstos. De esta manera, se reduce el recambio óseo, mientras la actividad osteoblástica y la mineralización ósea se mantienen. El tratamiento con bifosfonatos se traduce en un aumento de la masa ósea y un descenso del riesgo de fracturas.²³

2.6.3 Hipercalcemia

Definiremos hipercalcemia como el aumento de los niveles de calcio en sangre. De esta manera, cualquier alteración en la concentración de las proteínas plasmáticas puede condicionar una cifra inexacta de calcio.

El 90% de los casos de hipercalcemia tiene su origen en el cáncer y en el hiperparatiroidismo. En el primer caso, el mecanismo mediador es independiente de la hormona paratiroidea, mientras que en el segundo la

calcemia sigue un estímulo directo de la hormona paratiroidea.²⁸

Dentro de las neoplasias malignas, el cáncer de pulmón, el de mama y el mieloma múltiple son las causas más frecuentes de hipercalcemia tumoral.

Los bifosfonatos actúan como potentes inhibidores de la resorción ósea, impidiendo así la liberación de calcio desde el hueso. Pueden llegar a conseguir niveles normales de calcio en las primeras 48 horas mediante la administración intravenosa. Pueden, incluso, tener beneficios sobre la recidiva de crisis hipercalcémicas e interferir en la génesis de las metástasis óseas de algunos tumores.^{24, 25.}

2.6.4 Mieloma múltiple

El mieloma múltiple es una neoplasia que se forma debido a la presencia de células plasmáticas malignas. Las células plasmáticas normales se encuentran en la médula ósea y son un componente importante del sistema inmunológico.²⁶

Cuando las células plasmáticas se tornan cancerosas y crecen sin control, pueden producir un tumor llamado plasmacitoma. Estos tumores generalmente se originan en un hueso, aunque en raras ocasiones también se encuentran en otros tejidos. Si alguien tiene un solo tumor de células plasmáticas, a la enfermedad se le llama plasmacitoma aislado (o solitario). Cuando alguien tiene más de un plasmacitoma, entonces padece mieloma múltiple.

Las células del mieloma pueden disolver, debilitar e incluso fracturar los huesos. Los medicamentos llamados bifosfonatos pueden ayudar a mantener los huesos fortalecidos al retrasar este proceso.^{26, 27}

2.6.5 Cáncer de mama

El cáncer de mama es el cáncer más frecuente en las mujeres tanto en los países desarrollados como en los países en desarrollo. En pacientes que padecen cáncer de mama o próstata se consigue reducir la hipercalcemia, las fracturas y aliviar el dolor, junto con el tratamiento antineoplásico habitual.²⁷

2.6.6 Cáncer de próstata

El cáncer de próstata es extremadamente frecuente, aun cuando su causa exacta sea desconocida. Como ya se había mencionado los bifosfonatos en el caso de cáncer ya sea de mama de próstata o de pulmón lo que se espera

es la reducción del dolor, las fracturas y la hipercalcemia junto con el tratamiento antineoplásico más adecuado.²⁷

2.7 Precauciones

Deben ser usados con cautela en pacientes que padecieron enfermedades renales o ante el aumento de los valores de la creatinina sérica, especialmente mayor a 3.0 mg/dl. En caso de presentarse dificultades a la administración por vía intravenosa, se puede considerar la posibilidad de administrar bifosfonatos oralmente. Tan pronto se considere necesario administrar bifosfonatos por parte del oncólogo u otro especialista, el paciente debe ser referido a un odontólogo para realizar un examen bucal, el cual consistirá en una exploración clínica y radiográfica completa. Hay que tener cuidado cuando se administran bifosfonatos intravenosos en grandes cantidades ya que se ha descrito que su inyección rápida puede provocar una insuficiencia renal, al formar una fase sólida en la sangre, que se retiene en el riñón.^{19, 20.}

2.8 Vías de administración

Los bifosfonatos orales se usan principalmente para el tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica. Son menos potentes que los endovenosos, la incidencia de complicaciones que se asocian es menor (riesgo estimado de osteonecrosis de 0,04 - 0,07 %), el tiempo de latencia hasta la aparición de los efectos adversos es mayor (3 años) y el curso evolutivo de las lesiones es menos agresivo^{7, 20.} *Figura 8.*

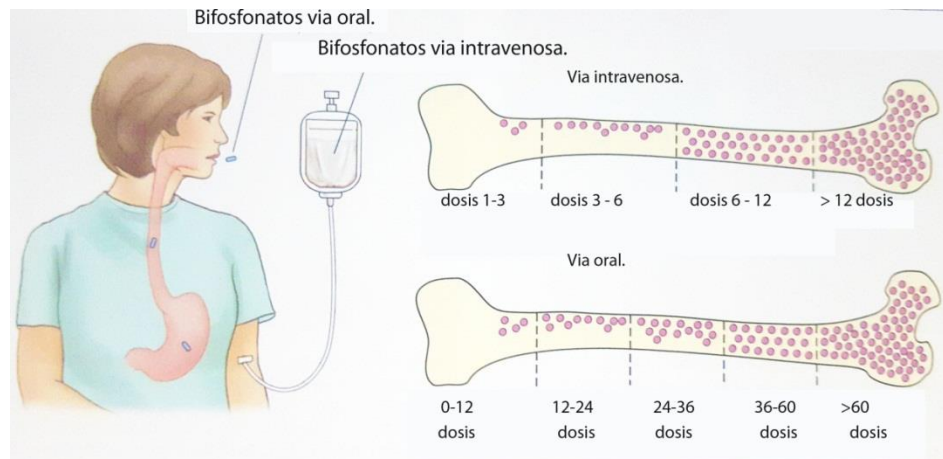


Figura 8. Vías de administración de los bifosfonatos y concentración de los bifosfonatos en hueso.⁷

Los bifosfonatos endovenosos son usados en la enfermedad de Paget, la hipercalcemia de origen tumoral y las metástasis osteolíticas de tumores sólidos o del mieloma múltiple. Son mucho más potentes, la incidencia de complicaciones es mucho más elevada (riesgo estimado de osteonecrosis de 0,8 - 12 %), las lesiones aparecen antes (6 meses) y son mucho más agresivas y complicadas de resolver.^{19, 20.}

2.9 Los bifosfonatos más usados

Los bifosfonatos por vía oral más usados son:	Los bifosfonatos más usados por vía parenteral son:
<ul style="list-style-type: none">✓ Alendronato (Fosamax®)✓ Clodronato (Bonafos®)✓ Etidronato (Difosfen®, Osteum®)✓ Risedronato (Actonel®, Acrel®)✓ Tiludronato (Skelid®)	<ul style="list-style-type: none">✓ Ácido Ibandrónico o Ibandronato (Bondronat®), Bondeza®)✓ Pamidronato (Aredia®, Linoten®, Xinsidona®)✓ Zoledronato (Zometa®)

Referencia ^{19, 20}

2.10 Efectos adversos de los bifosfonatos

2.10.1 Efectos adversos gastroesofágicos

Poco después de la introducción de los bifosfonatos orales en el tratamiento de la osteoporosis, se observaron efectos adversos asociados a la irritación de la mucosa gastroesofágica, tales como náuseas, vómitos y dispepsia.²⁸

2.10.3 Efectos adversos oculares

La conjuntivitis es el efecto adverso ocular más frecuente, aunque su incidencia real es muy baja. En general, responde rápidamente a tratamiento tópico, incluso si mantenemos el fármaco, aunque es más prudente suspenderlo, al menos de forma temporal. Es probable que algunos casos de conjuntivitis inespecífica tengan relación indirecta con los BF que contienen la mayor parte de los jabones, tras su contacto al realizar el aseo personal.²⁸

2.10.4 Toxicidad renal

La toxicidad renal es infrecuente en pacientes con osteoporosis tratados con bifosfonatos orales y los casos publicados son anecdóticos. Sin embargo, no podemos asegurar lo mismo cuando se utilizan en pacientes con insuficiencia renal, ya que en los ensayos clínicos realizados este proceso era uno de los motivos de exclusión. La FDA recomienda utilizarlos con precaución en pacientes con aclaramiento de creatinina inferior a 30 ml/min y no disponemos de directrices de uso de bifosfonatos en pacientes con enfermedad renal crónica preexistente.²⁸

2.10.5 Hipocalcemia

Los aminobifosfonatos son potentes inhibidores de la resorción ósea y, como consecuencia de ello, pueden provocar un descenso de los niveles circulantes de calcio, sobre todo si se alcanzan concentraciones altas de manera brusca, como ocurre con su administración intravenosa. La incidencia de hipocalcemia sintomática es frecuente en los pacientes tratados con zoledronato intravenoso.²⁸

2.10.6 Respuesta de fase aguda

La respuesta de fase aguda, se produce en algunos pacientes que inician tratamiento con aminobifosfonatos. Clínicamente se caracteriza por un cuadro agudo y transitorio de fiebre y mialgias, que dura entre 1 y 3 días (ocasionalmente hasta 7-14 días), responde al paracetamol y cura sin secuelas.²⁸

2.10.7 Dolor músculo-esquelético

El comienzo del cuadro ocurre de forma muy variable, desde los primeros días del tratamiento hasta meses o incluso años después. La retirada del fármaco suele ser suficiente para el control del dolor, aunque en algunos pacientes la recuperación es lenta y raramente incompleta.²⁸

2.10.8 Fracturas atípicas de la diáfisis femoral

Se han descrito varios casos aislados y series de casos procedentes de estudios retrospectivos, que se caracterizaban por la presencia frecuente de dolor en el muslo previo a la fractura, lo que sugería que podrían ser precedidas por fisuras de estrés cuya capacidad de curación estaba disminuida por el bajo recambio óseo.²⁸

2.10.9 Osteonecrosis de los maxilares

Desde que, en 2002, la FDA recibió las primeras notificaciones de osteonecrosis maxilar en pacientes con cáncer tratados con aminobifosfonatos, el número de artículos publicados en revistas médicas y también en periódicos de contenido general ha aumentado exponencialmente y su impacto social ha trascendido el entorno especializado, dificultando la toma de decisiones basadas en la realidad de las pruebas científicas.²⁸

2.10.10 Gestación y lactancia

La seguridad de los bifosfonatos en la gestación y lactancia no se ha estudiado con suficiente rigor debido a que la mayor parte de pacientes tratadas se encuentra en la etapa posmenopáusica. Sin embargo, existe la posibilidad de prescribirlos en mujeres en edad fértil (osteoporosis premenopáusica de cualquier origen, osteogénesis imperfecta, etc.), por lo que es preciso conocer la situación actual acerca de este problema.

No se conoce si existe paso trasplacentario de los bifosfonatos ni si afectan a la fertilidad. Hasta el momento, y a dosis terapéuticas, no se ha observado teratogenia en humanos ni tampoco en modelos animales, aunque un estudio mostró reducción en el crecimiento óseo y en el peso fetal en ratas expuestas a BF durante la gestación.²⁸

2.10.11 Reacciones cutánea

Se han publicado reacciones cutáneas leves, como exantema o prurito, que ocurren con una frecuencia similar a la observada con los antibióticos y ceden sin secuelas con la retirada del fármaco.²⁸ *Figura 9.*

<p>1. Efectos adversos extraóseos</p> <ul style="list-style-type: none">GastroesofágicosOcularesRenalesHipocalcemiaRespuesta de fase agudaFibrilación auricularGestación y lactanciaMiscelánea <p>2. Efectos adversos óseos</p> <ul style="list-style-type: none">Dolor músculo-esqueléticoSobresupresión del remodeladoFracturas atípicasOsteonecrosis de los maxilares
--

Figura 9. Clasificación de los efectos adversos de los bifosfonatos.²⁸

2.11 Contraindicaciones

Hipersensibilidad conocida a los bifosfonatos o a los componentes de la fórmula. Embarazo, lactancia. Insuficiencia hepática o renal grave.

Los bifosfonatos están contraindicados o deben ser empleados con precaución en pacientes con alteraciones esofágicas o con trastornos que retrasen el vaciamiento esofágico. Como la estenosis o la acalasia. También están contraindicados en caso de imposibilidad de permanecer en posición sentada o erguida durante el tiempo necesario tras la administración. Deben emplearse con precaución en las pacientes con otro tipo de trastornos del aparato digestivo como gastritis, duodenitis, úlcera péptica.

Todos los bifosfonatos están contraindicados en caso de hipocalcemia y no se recomienda su empleo en insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina inferior a 30mL/min).²⁸

CAPÍTULO III

OSTEONECROSIS DEL MAXILAR Y LA MANDÍBULA INDUCIDA POR BIFOSFONATOS

3.1 Definición

Los bifosfonatos se unen preferentemente a los huesos con recambio óseo más alto, teniendo mayor afinidad por el hueso trabecular. Los huesos maxilares, a diferencia de otros tejidos óseos del organismo, poseen un gran aporte sanguíneo y una mayor velocidad de recambio óseo (10 veces mayor que el resto del organismo), factores estos debidos a la actividad diaria (estímulos mecánicos) del tejido, la presencia de las estructuras dentarias (lo cual genera una demanda continua de remodelado óseo alrededor del ligamento periodontal) y el hecho de que es un tejido expuesto al medio ambiente a través del surco gingival lo hace más vulnerable.²⁹

La *American Society for Bone and Mineral Research*, define a la osteonecrosis del maxilar y la mandíbula inducida por bifosfonatos como un área de hueso expuesto en la región buco maxilar que persiste durante más de 8 semanas después de su identificación, en un paciente que esta o estuvo recibiendo tratamiento con bifosfonatos y en ausencia de radiación previa en la región craneofacial.^{30, 31.}

3.2 Criterios para su definición

La *American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons* utilizó criterios para su definición:

- Tratamiento actual o previo con bifosfonatos.
- Presencia de hueso necrótico expuesto en la región maxilofacial que persiste más de 8 semanas.
- Ausencia de radioterapia de los maxilares.^{30, 31.}

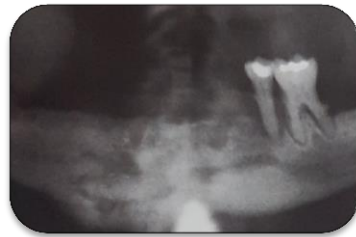
3.3 Manifestaciones características

La osteonecrosis de los maxilares presenta una serie de manifestaciones que la caracteriza, siendo las pruebas complementarias una ayuda, pero no esenciales para el diagnóstico inicial.

Se clasifica la progresión de la lesión, en 4 estadios^{30, 31} *tabla 1*.

Tabla 1. Osteonecrosis, diferentes grados de lesiones.^{30, 31}

Estadio 0. En riesgo, No hay evidencia clínica de necrosis ósea. Presenta síntomas, signos y/o hallazgos radiográficos inespecíficos.
Estadio I. Exposición de hueso necrótico, asintomático y sin signos de infección aguda.
Estadio II. Exposición de hueso necrótico asociado a dolor y signos de infección.
Estadio III. Exposición de hueso necrótico asociado a dolor, signos de infección, fístula cutánea y evidencia clínica y/o radiográfica de secuestro óseo u otra complicación (Fracturas, etc.). (Cuadro clínico imagen. <i>Figura 10.</i> ^{30, 31.})



Estadio 0



Estadio I



Estadio II



Estadio III

Figura 10. Estadios, clasificación características clínicas de la osteonecrosis por bifosfonatos.

Por necesidad, el diagnóstico se basa en la evidencia clínica o radiológica en lugar de histopatológico. Radiológicamente, se manifiesta ya sea un aspecto normal o uno idéntico a cualquiera de osteomielitis bacteriana u osteorradionecrosis.^{7, 32.}

La exposición ósea suele tener un diámetro de 0,5 a 2 cm, pudiendo ocurrir en varios sitios simultáneamente. (Figura 2). Con el paso del tiempo, las lesiones pueden incrementar su tamaño, fundamentalmente con los bifosfonatos por vía parenteral, pudiendo producir fistulizaciones a piel, comunicaciones a senos maxilares e incluso originar fracturas mandibulares. Puede provocar parestesia en el territorio del nervio alveolar inferior.

Es una lesión crónica de lenta progresión, sin tendencia a la curación espontánea.³²

3.4 Diagnósticos diferenciales

En pacientes que padecen osteonecrosis inducida por bifosfonatos o que están en riesgo es indispensable tener en cuenta otras patologías comunes que no deben ser confundidas con osteonecrosis inducida por bifosfonatos los diagnósticos diferenciales son: Osteítis alveolar, gingivitis periodontitis, tumor primario en mandíbula, trastornos de la articulación temporomandibular, metástasis tumoral y osteomielitis mandibular.³²

3.5 Fisiopatología

El mecanismo exacto que lleva a la inducción de la osteonecrosis inducida por bifosfonatos, es aún desconocido. Esta complicación parece estar causada por una falta de aporte vascular, de remodelado y regeneración ósea.

El principal problema en la osteonecrosis inducida por bifosfonatos es la inhabilidad de los osteoclastos para remover, reparar o contener áreas de hueso enfermo o que ha cumplido con su vida útil, por lo que la capacidad de adaptación funcional del tejido óseo está disminuida. Partiendo de este hecho, se proponen una secuencia de acontecimientos involucrados en el desarrollo de la osteonecrosis inducida por bifosfonatos, a saber:^{7, 33.}

- a) Alteración del eje osteoclasto/osteoblasto por parte de los bifosfonatos, lo cual incrementa la actividad osteoblástica y disminuye la osteoclástica.
- b) Factores concomitantes: enfermedad periodontal activa, patología periapical, procedimiento odontológico quirúrgico que deja hueso expuesto y amerita el remodelado óseo para lograr una cicatrización

normal; presencia de una mucosa sobre el hueso susceptible a trauma, por su biotipo delgado (ejemplo, en la línea oblicua interna, torus palatino, torus mandibular, áreas de soporte de los flancos protésicos).

- c) Pérdida del potencial de los osteoclastos para activarse o agregarse en número suficiente, para remover hueso contaminado y/o necrótico.
- d) Los osteoblastos, previamente o con posterioridad, fijan hueso denso con proporciones alteradas a los elementos del tejido conectivo (vasos sanguíneos, fibroblastos, entre otros); esto disminuye la adaptabilidad del hueso medular normal y probablemente afecta la superficie del periostio. Incluso con la capacidad de los osteoblastos de producir hueso nuevo, la falta de la acción osteoclástica en la remoción del hueso enfermo, genera una situación en la cual no existe un lecho o base ósea suficiente y óptima para el depósito de tejido óseo sano. Aunado a esto, es necesario resaltar que la vida media de los osteoblastos y osteocitos es de 150 días. Si una vez que dichas células mueren, la matriz ósea no es reabsorbida por los osteoclastos, los cuales promueven la liberación de las citoquinas de las proteínas morfogenéticas óseas y factores de crecimiento análogos a la insulina para inducir la osteoblastogénesis, la osteona se convierte acelular y necrótica. Así mismo, los pequeños capilares óseos quedan envueltos en dicho tejido y, por tanto, el hueso se vuelve avascular.³³
- e) Se genera un volumen considerable de hueso necrótico que produce cambios locales suficientes para destruir las estructuras óseas, vasculares y conectivas necesarias en la autorreparación del hueso.
- f) Cofactores bacterianos preexistentes o sobreagregados producen secuestros óseos, osteomielitis, y previenen o inhiben la regeneración epitelial y/o del periostio sobre el hueso expuesto.
- g) Refieren la realización de estudios experimentales que han demostrado el potencial antiangiogénico de los bifosfonatos (pamidronato, zoledronato), puesto que inhiben la liberación del factor de crecimiento vascular endotelial, la formación de vasos germinales y la proliferación de células endoteliales.^{33, 34.}

3.6 Factores de riesgo (médicos)

Los tres factores que aumentan significativamente el riesgo de desarrollar osteonecrosis inducida por bifosfonatos son:

- La duración de la terapia continúa con bifosfonatos por vía oral.

- El uso concomitante de esteroides, particularmente prednisona.
- Un historial de uso de metotrexato.

El uso de prednisona y metotrexato se ve sobre todo en pacientes de reumatología, para quienes estos fármacos se prescriben a menudo como terapia para enfermedades autoinmunes.

Por lo tanto, algunos de los casos más refractarios de osteonecrosis inducida por bifosfonatos son orales en aquellos pacientes que se prescribe un tratamiento oral para el tratamiento de la osteoporosis inducida por esteroides.

Los corticosteroides (prednisona) en general y, en particular, aumentan la toxicidad de los bifosfonatos, por lo tanto el riesgo de desarrollar osteonecrosis de los maxilares.⁷

3.7 Relación entre los corticoides y bifosfonatos

Los glucocorticoides son un grupo de fármacos que se utilizan en diversas patologías, tanto por su efecto antiinflamatorio como por su efecto inmunosupresor (artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, dermatomiositis, coadyuvante antineoplásico, entre otros).

Se han descrito una serie de efectos adversos relacionados tras su consumo, entre ellos la osteoporosis, y el aumento de riesgo de infección.

Tienen un efecto catabólico sobre el tejido óseo a dosis altas: por un lado producen inhibición de la actividad osteoblástica mediante la inhibición de la síntesis del factor de crecimiento análogo a la insulina (IGF-I), suprimen directamente las proteínas morfogenéticas (BMP-2) y el Cbfa1 como precursor o marcador de diferenciación de las células osteoblásticas (factores importantes de la osteoblastogénesis), quedando por tanto inhibida la producción, proliferación y maduración de los osteoblastos

Por otro lado producen una estimulación de la actividad osteoclástica: produciendo disminución de la absorción intestinal de calcio y vitamina D lo que ocasiona un hiperparatiroidismo secundario, por lo que queda aumentado el RANKL, y en consecuencia su unión a RANK; y esto conlleva un incremento de la diferenciación osteoclástica y por consiguiente la estimulación de la reabsorción ósea.

Los glucocorticoides al producir una disminución de la OPG, aumenta el

RANKL produciendo por lo tanto nuevamente unos efectos positivos sobre la actividad osteoclástica.³⁵

3.8 Complicaciones del uso de corticoides y bifosfonatos

La osteoporosis tiene dentro de sus factores de riesgo las fracturas, por lo tanto es esencial el tratamiento con fármacos para evitar las fracturas. Los más empleados son aquellos que tienen efectos antirresortivos; entre ellos los bifosfonatos. La eficacia de estos fármacos antirresortivos radica en el incremento de la DMO y el descenso de la actividad osteoclástica y de la reabsorción ósea.

Por tal motivo es importante recordar que Cuando tenemos un paciente bajo terapia con bifosfonatos se hace imprescindible sospechar que pueda también estar en tratamiento corticoideo y por ello, y ante intervenciones quirúrgicas orales, entre otros tratamientos, hay que recordar que su sistema inmune pudiera estar alterado, y pudiese ser un factor de riesgo para presentar osteonecrosis asociado a bifosfonatos.³⁵

3.9 Factores de riesgo (odontológicos)

La enfermedad periodontal, abscesos dentales, y la oclusión traumática son las patologías que con mayor frecuencia se han encontrado para desencadenar la osteonecrosis de los maxilares debido a que sus citoquinas inflamatorias o remodelación ósea relacionada con el estrés, establece la necesidad de renovación ósea. Los procedimientos dentales invasivos, incluyendo, la colocación de implantes dentales, cirugía periodontal, apicectomías, e injertos, todos los cuales aumentan la demanda de recambio óseo de un traumatismo directo en hueso.

Además, la presencia de torus mandibular, sobre todo si se multilobulados, representan un factor de riesgo anatómico debido a la alta tasa de recambio óseo natural para los toros y su delgada que recubre la mucosa.⁷

3.10 Otros factores

Otros factores o enfermedades concurrentes: alcohol, tabaco, diabetes, raza, edad, quimioterapia, higiene oral deficiente, entre otros.

Aunque la incidencia exacta de ONM es desconocida, se estima que el riesgo en pacientes tratados con Bifosfonatos orales es de 0,7 personas por cada 100,000 por año de exposición a Alendronato (bifosfonato oral más prescrito). Esta incidencia es mucho menor comparada con los bifosfonatos endovenosos (0,8- 12%).⁷

3.11 Examen clínico radiológico

Un segundo medio de evaluación de riesgo es a través de un examen clínico y radiográfico. Una radiografía periapical y radiografías panorámicas.

A estos dos, se les debe prestar especial atención a los molares, que pueden presentar los primeros signos de toxicidad con bifosfonatos en el hueso, incluyendo la esclerosis generalizada en el hueso alveolar y la lámina dura y/o ensanchamiento del espacio del ligamento periodontal radiográfica. Además, la movilidad dental relacionada con la pérdida de hueso alveolar y dolor en los huesos (mandíbula y maxilar) sin una etiología dental aparente son signos de toxicidad en la médula con bifosfonatos significativa.⁷

3.12 Pruebas de laboratorio

Para ayudar a establecer el riesgo de presentar ONMB, existe actualmente una prueba de laboratorio: β -CrossLaps / CTx sanguínea. Es un análisis de laboratorio clínico que mide el marcador de remodelación ósea conocido como Telopéptido Carboxiterminal del Colágeno T tipo I (CTx).

- Los valores inferiores a 100 pg / ml se asocian con un alto riesgo de osteonecrosis de los maxilares.
- Los valores comprendidos entre 100 y 125 pg / ml se asocian con un riesgo moderado de osteonecrosis de los maxilares.
- Los valores comprendidos entre 126 y 149 pg / ml se asocian con un riesgo mínimo.
- Los valores de 150 pg / ml o más se asocian con la renovación ósea clínicamente normal de las mandíbulas.⁷ *Figura 11.*

El índice de CTX en suero puede identificar cambios en el hueso de remodelación dentro de las últimas dos semanas.

Las pruebas de densidad ósea son útiles para la evaluación de la densidad ósea del esqueleto, ya que sólo miden la densidad mineral ósea relativa.

La prueba de CTX en suero requiere sólo 1 ml de sangre total extraída en un a temperatura ambiente y se toma en temperatura ambiente.

La CTX mide el nivel sérico del fragmento relacionado telopéptido C-terminal de una cadena de entrecruzamiento de colágeno tipo I.⁷

<u>Valores de CTX (pg/ml)</u>	<u>Riesgo de osteonecrosis</u>
300-600 (normal)	Ninguno
150-299	Ninguno a mínimo
101-149	Moderado
<100	Alto

Figura 11. Valores de riesgo sobre la osteonecrosis.⁷

CAPÍTULO IV

MANEJO DEL PACIENTE

4.1 Prevención

La prevención es la llave para limitar el desarrollo de osteonecrosis en los maxilares, por este motivo el odontólogo debe estar muy alerta sobre la medicación de sus pacientes, para ello debe realizar una completa y detallada historia clínica y examen dental. Además, los diferentes especialistas (oncólogos, hematólogos, ginecólogos, urólogos, etc.) deberán informar al paciente sobre la importancia del mantenimiento de la salud bucal y solicitar una valoración del paciente por parte del especialista en cirugía oral y maxilofacial o del odontólogo, previa al inicio del tratamiento. Es fundamental informar al paciente de los riesgos que implica el tratamiento ya que puede desencadenar la osteonecrosis de los maxilares asociada a bifosfonatos.¹²

4.2 Recomendaciones para la prevención de la osteonecrosis asociada a bifosfonatos de administración intravenosa

- Diagnosticar la existencia de focos infecciosos, presentes o futuros y proceder a su inmediato tratamiento.
- Realizar los tratamientos conservadores necesarios, si el paciente precisara la realización de extracciones se deberá empezar su plan de tratamiento con este acto quirúrgico, al objeto de generar un intervalo de tiempo prudencial (15-20 días) entre la extracción y la primera administración intravenosa del bifosfonato.¹²
- Deberán ser extraídos los dientes con un pronóstico incierto.
- Evaluar y corregir la posible existencia de traumatismos protéticos (especialmente sobre las superficies linguales de la mandíbula), torus o exóstosis de gran tamaño (especialmente en pacientes con prótesis removibles).

- No realizar tratamientos con implantes o retirar en su defecto si llegara a tener el paciente.¹²

4.3 Recomendaciones para la prevención de la osteonecrosis asociada a bifosfonatos de administración oral

Los especialistas en salud oral tienen un plazo de 3 años para alcanzar un óptimo estado de salud oral. Durante este período se podrá realizar todo tipo de tratamiento quirúrgico y rehabilitador, comenzando por los que requieran un mayor compromiso en el remodelado óseo.¹²

4.4 Recomendaciones durante la administración del tratamiento intravenoso con bifosfonatos

- Ante la presencia de un foco infeccioso el tratamiento de conductos debe ser la primera indicación, procurando un mínimo trauma periapical y periodontal.¹²
- Evitar realizar cualquier tipo de cirugía oral e implantológica.¹²

4.5 Recomendaciones durante la administración del bifosfonatos vía oral

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

- No es necesario suspender el BFF.
- Se puede realizar cualquier tipo de tratamiento quirúrgico y rehabilitador (implantología).

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

- Se recomienda suspender el BFF durante un periodo de tres meses antes de realizar cualquier tipo de cirugía oral. La reincorporación del tratamiento se realizará cuando la cicatrización de la cirugía efectuada haya concluido, en el caso de la cirugía implantológica se recomienda un plazo mínimo de tres meses.
- Se aconseja la determinación sanguínea en ayunas del telopéptido C

terminal del colágeno tipo I (b-CTX).¹²

4.6 Recomendaciones después del tratamiento intravenoso con bifosfonatos

- Motivar y mantener un riguroso control de la salud oral del paciente durante largo tiempo.
- Evitar realizar cualquier tipo de cirugía oral al menos durante un periodo no inferior a los 10 años de la última administración del bifosfonatos.¹²

CAPÍTULO V

TRATAMIENTO DE PACIENTE

En todos los casos de pacientes en tratamiento con bifosfonatos, se deberá de:

- Informar al paciente del riesgo de osteonecrosis maxilar.
- En caso de realizar cualquier tipo de procedimiento odontológico se deberá obtener un consentimiento informado que añada a los riesgos propios de cada tratamiento, la osteonecrosis maxilar en relación con la ingesta de bifosfonatos.
- Realizar controles periódicos (semestrales).^{40, 43.}
- Concienciar y motivar al paciente para que consiga unos hábitos de higiene oral correctos, y así evitar la aparición de cualquier problema dental futuro.
- Educar para que se ponga en contacto con su odontólogo ante la sospecha de presentar algún síntoma o signo de osteonecrosis.^{12, 36.}

5.1 Pacientes con enfermedad periodontal

Deben ser tratados primeramente con una terapia básica, si la enfermedad no se resuelve se pasará a realizar un tratamiento quirúrgico dirigido principalmente a obtener un buen acceso a las superficies radiculares para facilitar el control de la placa.

En esta fase quirúrgica el recontorneado óseo debe ser lo más ligero posible. Del mismo modo, debemos valorar con sumo cuidado la realización de regeneración ósea o tisular guiada, en vista de que los BFF disminuyen la vascularización tisular produciendo efectos adversos sobre las áreas injertadas.^{12, 37.}

5.2 Indicaciones para implantes

Pacientes que demanden tratamiento con implantes:

Actualmente no están muy claros los efectos de la colocación de implantes en pacientes que toman bifosfonatos por lo que debemos ser muy cautos en

este tema e informar al paciente de los riesgos, beneficios y alternativas de tratamiento.

Obviamente, el paciente presentará un mayor riesgo de osteonecrosis maxilar cuando se vayan a tratar áreas muy extensas o se realicen procedimientos de regeneración ósea.

Dado que la vida media de los bifosfonatos en el hueso es muy larga, es muy difícil definir un intervalo temporal para poder realizar con seguridad un implante tras interrumpir el tratamiento con bifosfonatos, por este motivo es aconsejable evitar este tipo de tratamiento en pacientes que reciben Bifosfonatos intravenosos por un proceso maligno, en cambio en pacientes en tratamiento con bifosfonatos orales no está contraindicado su colocación, pero se debe advertir de los riesgos que conlleva.^{12, 38, 39, 40.}

5.3 Tratamiento de conductos

El tratamiento de conductos debe ser el tratamiento de elección ante cualquier tipo de tratamiento quirúrgico. Se debe minimizar el trauma en la parte marginal (al colocar el dique de hule) y hay que evitar la sobreinstrumentación y sobreobturación. La cirugía endodóntica se evitará en aquellos pacientes con alto riesgo de desarrollar osteonecrosis del maxilar.^{12, 41, 42, 43}

5.4 Cirugía bucal y maxilofacial

Si es necesario realizar extracciones dentarias o cirugía bucal, debemos intentar ser conservadores asegurando un cierre primario de los tejidos. Además, inmediatamente antes y después del procedimiento quirúrgico, el paciente debe enjuagarse con clorhexidina que se utilizará dos veces al día durante dos meses pudiendo ampliar este período en función de la forma de curación del paciente. La profilaxis antibiótica no es obligatoria, se debe considerar su utilización en función de la extensión del procedimiento (extracción dental, biopsia, elevación del piso del seno maxilar)

En estos casos, se recomienda comenzar el tratamiento uno o dos días antes del acto quirúrgico, empleando los siguientes antibióticos:

Paciente no alérgico a penicilina: Amoxicilina 500 mg combinado con Metronidazol 250 mg cada 8 horas durante 14 días.

Paciente alérgico a penicilina: Clindamicina 300mg cada 8 horas o Azitromicina 250mg cada 24 horas, durante 14 días.^{12, 36.}

CAPÍTULO VI

PROTOCOLO DE TRATAMIENTO DE OSTEONECROSIS MAXILAR

6.1 Estadio 1

- 1) Suspender el bifosfonato, si fuese posible, por parte del especialista que lo prescribió.
- 2) Enjuagues con clorhexidina (0.12% o 0.2%) cada 12 horas durante 15 días, media hora después del cepillado dental.
- 3) Control evolutivo a los 15 días:
 - Igual o menor tamaño de exposición que en el momento del diagnóstico: mantener la misma pauta durante otros 15 días.
 - Incremento en el tamaño de la exposición, dolor o signos de infección: aplicar el tratamiento de estadio 2.
- 4) Control evolutivo al mes:
 - Mejoría o resolución: sugerir al especialista correspondiente la restauración del bifosfonatos si la situación clínica del paciente lo aconseja. Aplicar rigurosamente las normas de prevención.
 - Incremento en el tamaño de la exposición, dolor o signos de infección: aplicar el tratamiento de estadio 2.^{12, 44.} *Figura 12*

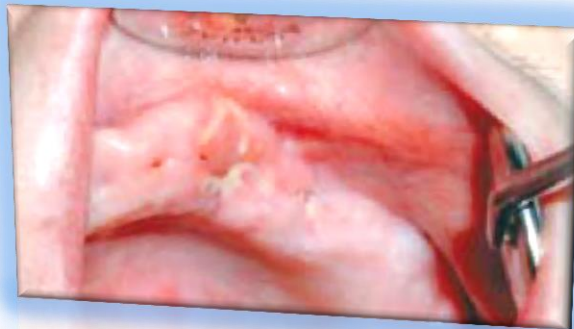


Figura 12. Osteonecrosis con exposición del hueso necrótico en reborde alveolar superior.⁴⁵

6.2 Estadio 2

- 1) Suspender el bifosfonato, si fuese posible, por parte del especialista que lo prescribió.
- 2) Enjuagues con clorhexidina (0.12% o 0.2%) cada 12 horas durante 15 días, media hora después del cepillado.
- 3) Administrar antiinflamatorios no esteroideos (AINES) y antibioterapia oral:
 - Primera indicación: Amoxicilina/ácido clavulánico 2.000/125mg. cada 12 horas, durante 15 días.
 - Pacientes alérgicos a Penicilina: Levofloxacino 500mg. cada 24 horas, durante 15 días. Alternativa: Azitromicina.
- 4) Control evolutivo a los 15 días:
 - Menor tamaño de exposición, desaparición o mejoría del dolor, desaparición de los signos flogóticos: pasar a tratamiento de estadio 1.
 - Persistencia o agravamiento de la sintomatología: Mantener la misma pauta de tratamiento durante otros 15 días.
 - Solicitar estudio complementario: Tomografía Computarizada (aunque se disponga de estudio previo).
- 5) Control evolutivo al mes:
 - Desaparición del dolor, desaparición de los signos flogóticos: pasar a tratamiento de estadio 1.
 - Promover, si la situación clínica lo requiere, la reincorporación del tratamiento con el BFF. Aplicar rigurosamente las normas de prevención.
 - Persistencia o agravamiento de la sintomatología: valorar la necesidad del tratamiento recomendado para el estadio 3.^{12, 44} Figura 13.

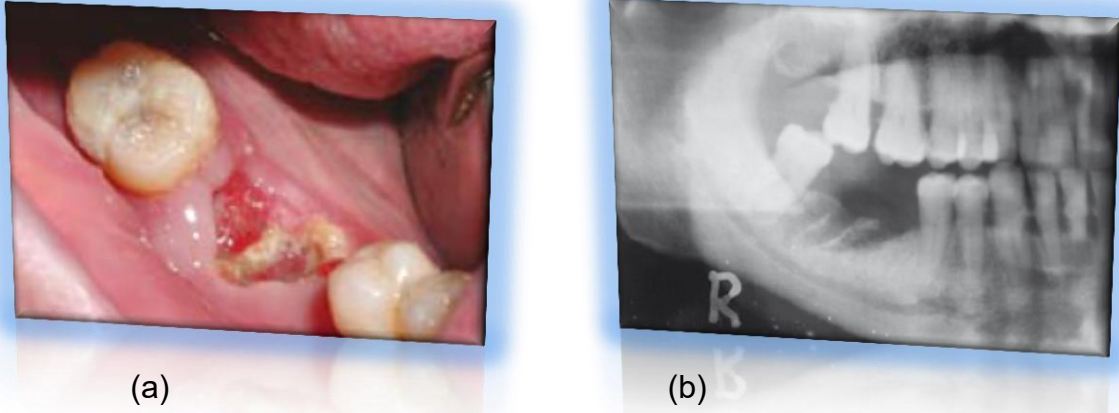


Figura 13. (a) Osteonecrosis en la mandíbula con exposición del hueso necrótico en mandíbula, vertiente lingual. (b). Ortopantomografía donde se aprecia la zona osteolítica en mandíbula.⁴⁵

6.3 Estadio 3

- 1) Suspender el bifosfonatos, si fuese posible, por parte del especialista que lo prescribió.
- 2) Administrar antibioterapia oral y enjuagues con clorhexidina según la pauta recogida en el estadio 2.
- 3) Eliminar el secuestro óseo (si fuese posible) y, si precisara, extraer los dientes involucrados, irrigación del lecho quirúrgico con clorhexidina 0,2% y cierre del defecto con material reabsorbible.
- 4) Control evolutivo a los 15 días:
 - Evolución favorable: suspender la antibioterapia oral y los antiinflamatorios. Mantener los enjuagues con el colutorio.
 - Aplicar rigurosamente las normas de prevención sobre los dientes remanentes. Control a los 15 días.
 - Evolución desfavorable (incremento en la exposición, dolor intenso, signos de infección): Mantener antibioterapia, enjuagues y antiinflamatorios durante 15 días.
- 5) Control evolutivo al mes:

a) Evolución favorable:

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

b) Evolución desfavorable:

- Programar nueva cirugía, igualmente conservadora bajo anestesia local.
- En circunstancias graves con fracaso de todas las medidas previas pueden plantearse situaciones complejas en las que puede proponerse cirugía alternativa, siempre lo más conservadora posible.^{12, 44.} *Figura 14 y 15*

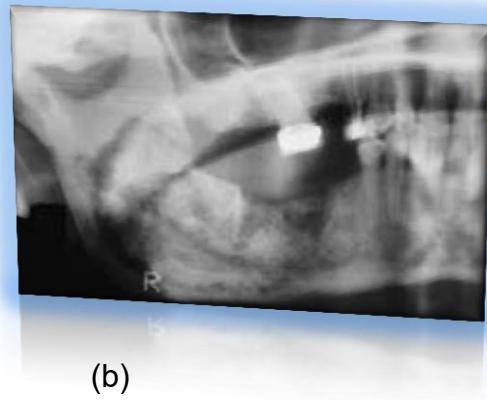


Figura 14 (a) Proceso fistuloso, lado izquierdo de la mandíbula estadio 3, (b) radiografía panorámica, obsérvese la lesión en cuerpo y rama mandibular.⁴⁵

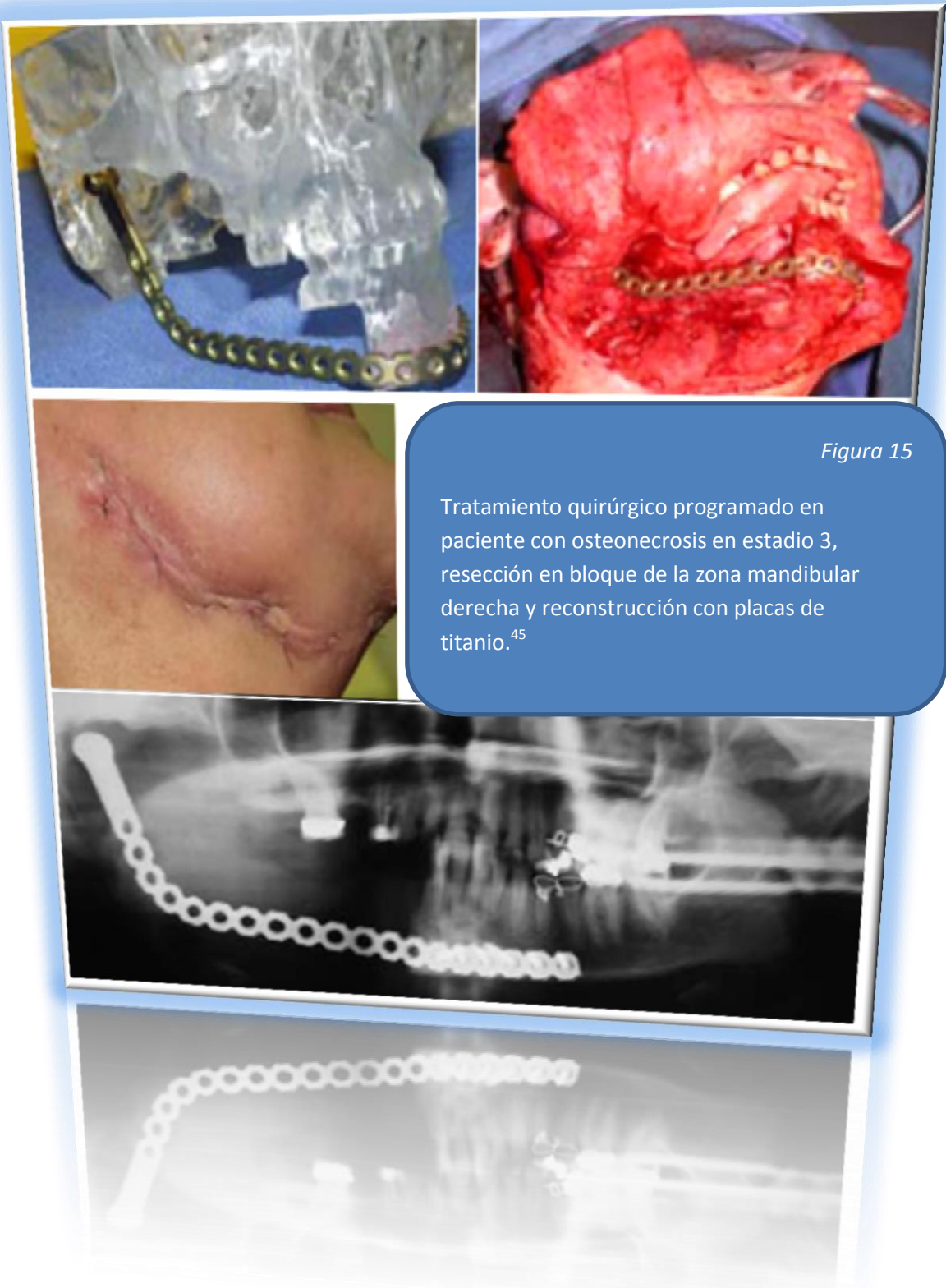


Figura 15

Tratamiento quirúrgico programado en paciente con osteonecrosis en estadio 3, resección en bloque de la zona mandibular derecha y reconstrucción con placas de titanio.⁴⁵

6.4 Tratamiento para pacientes con osteonecrosis de los maxilares establecida

Una osteonecrosis del maxilar o mandíbula confirmada con hueso expuesto en la cavidad bucal, debe tratarse inicialmente en forma moderada con desbridamiento y extracción local de los márgenes filosos superficiales del hueso, en función de reducir el riesgo de traumatismo en los tejidos blandos.

Las biopsias no están recomendadas, a menos que se sospeche de metástasis ósea a nivel de los maxilares.^{44, 46, 47.}

6.5 Antibioticoterapia

Los antibióticos sistémicos deben administrarse cuando se presenta una infección activa con secreción purulenta, tumefacción e inflamación de los tejidos blandos circundantes, y dolor. Se deben emplear antibióticos que tengan actividad contra *Actinomyces*, *Eikenella* y *Moraxella* spp.

El protocolo recomendado para su administración, es el siguiente:

- Estándar: amoxicilina 500 mg c/6h + clorhexidina 0,12%.
- Osteonecrosis refractaria o muy sintomática: añadir metronidazol 500 mg c/8h VO.
- Celulitis severa/paciente ingresado: amoxicilina-clavulánico 1000 mg/200 mg c/6h IV + metronidazol 500 mg c/8h IV.
- Paciente alérgico: ciprofloxacino 500 mg c/12h o eritromicina 400 mg c/8h VO + metronidazol 500 mg c/8h VO. Otra posibilidad es indicar levofloxacina (500 mg/día), doxiciclina (100 mg/día) o azitromicina (250 mg/día).¹²

6.6 Opciones en el tratamiento

El tratamiento de osteonecrosis de los maxilares establecida es difícil y requiere largo tiempo. Hasta ahora, las principales consideraciones han sido la prevención, el control de la progresión de la enfermedad y limitar los efectos de infecciones secundarias con Antibioticoterapia prolongadas, aplicaciones locales de enjuagues con clorhexidina al 0,12% junto con desbridamientos de sequestrados óseos necróticos.^{12, 46.}

6.7 Tratamientos recientes

Estudios recientes refieren la utilidad de otras modalidades de tratamiento tales como:

Casos de osteonecrosis de los maxilares tratados con resección marginal del área afectada hasta ubicar zonas de tejido óseo sangrante, aunada a la aplicación local de Plasma Rico en Plaquetas (PRP) contentivo de diversos factores de crecimiento (PDGF, TGF-, factor de crecimiento vascular endotelial, factor de crecimiento epidérmico). En estos casos la osteonecrosis estaba limitada al hueso alveolar. Se observó una reducción en el tiempo de tratamiento (6 a 8 meses) y mayor confort de los pacientes.^{48, 49, 50, 51.}

Cabe mencionar que para estos tratamientos, el odontólogo debe de realizar interconsulta con los diferentes especialistas del paciente, para poder tener un mayor campo de estudio. Teniendo como prioridad la salud del paciente y el bienestar del mismo.^{50, 51.}

CONCLUSIONES

La osteonecrosis de los maxilares inducida por los bifosfonatos es una complicación poco frecuente, pero que al momento de presentarse, puede tener efectos devastadores para los pacientes. Es importante mantener en controles periódicos a los pacientes que se encuentran en tratamiento con bifosfonatos, manteniendo un buen estado de salud oral, y evitando en la medida de lo posible, acciones odontológicas que puedan desencadenar este tipo de lesiones.

La osteonecrosis de los maxilares asociados a la administración de bifosfonatos, es un cuadro clínico de importante repercusión para el paciente y para el odontólogo.

Debemos reconocer que el consumo de los bifosfonatos año con año aumenta y para nosotros odontólogos es importante prevenir en estos pacientes. Las medidas preventivas y terapéuticas deben ser conocidas por los odontólogos y médicos especialistas que usen este fármaco para tratar a sus pacientes.

Debemos hacer hincapié en la prevención para evitar la aparición de ésta lesión.

En la actualidad no existe una terapéutica definitiva para esta condición, ya que depende, de cada paciente o de cada caso individual, de su evolución y de la interrelación médico-odontólogo responsable como herramienta fundamental para su correcto manejo y prevención de esta lesión.

Los bifosfonatos permiten tratar con éxito ciertas patologías, y por lo general su empleo es, y seguirá siendo, extremadamente útil.

La prevención de la osteonecrosis de los maxilares, es el mejor tratamiento para esta lesión clínica. El tratamiento de la osteonecrosis debe ser conservador en la medida que las condiciones de cada caso lo permitan. El tratamiento quirúrgico es la última opción en el caso de que no responda a los tratamientos conservadores.

Como parámetro para los médicos especialistas tratantes, que emplean los bifosfonatos, debe ser de obligatorio el cumplimiento de la evaluación odontológica en todo paciente que vaya a iniciar tratamiento con bifosfonatos. Es obligatorio el control permanente de estos pacientes en la consulta odontológica y la participación del odontólogo para que en equipo,

los dos profesionales puedan otorgarles a los pacientes una buena calidad en cuanto a su tratamiento.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Tórtora. Principios de Anatomía y Fisiología Médica, 13ª ed. Panamericana, 2013
2. Junqueira LC y Carneiro J. Histología básica. Ed. Salvat 1995
3. Leslie P. Gartner y James L. Hiatt, texto atlas de histología editorial Graw Hill tercera edición
4. Ross y Pawlina. Histología texto atlas con color biología celular y molecular. Editorial panamericana 6ª edición
5. Leyva H.E., Gaitán C.L. Patología general e inmunología. México. Editorial Trillas; 2008
6. Cotran, Kumar, Robbins. Patología estructural y funcional. 8ª.ed. México: Editorial McGraw-Hill Interamericana; 2011
7. Robert E. Marx , DDS, Oral intravenous biphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws, segunda edición, Editorial Quintessence publishing Co, Inc 2011
8. Luis A, Santos C, Osteoinmunología: el estudio de la relación entre el sistema inmune y el tejido óseo, Reumatol Clin. 2013;9(5):303–315 Aceptado el 5 de febrero de 2013, Elsevier España
9. Neyro Bilbao JL1 , Cano Sánchez A2 , Palacios Gil-Antuñano S3, Regulación del metabolismo óseo a través del sistema RANK-RANKL-OPG, Rev Osteoporos Metab Miner 2011 3;2:105-112
10. Rubin R. Patología: Fundamentos Clinicopatológicos en Medicina, 6ªed, España, ED. Wolters Kluwer, 2001, Pp: 1217-1224
11. Bisphosphonate related Osteonecrosis of the jaws: what the dentist must know today: guidelines and protocols, Giribone Jorge, Catagnetto Pedro, ISSN 1688-9339, Odontología / Vol. XV. Nº 21 / Mayo 2013
12. Sánchez Y, Tejerina JM, Sicilia A, Tejerina P. Repercusión de los bifosfonatos durante el tratamiento odontológico: incidencia de osteonecrosis de los maxilares, prevención y actitud terapéutica. Cient

Dent 2010;7(2):89-97

13. Eilemann, K.; Sjogren, P.; Banning, A. M. & Jensen, D. Trial of intravenous lidocaine on painful neuropathy in cancer patients. Clin. J. Pain, 5: 291-4, 1989
14. LUCHETTI, C., YANTORNO, S.; BARRALES, J.; NAPAL, J. MILONE, J.; KITRILAKIS, A.: "Successful Management of Severe Case of Biphosphonate Related Osteonecrosis of the Jaw in a Multiple Myeloma Patient". The Journal of Implant & Advanced Clinical Dentistry. Vol. 1, No. 7 21:29. October 2009
15. JAIMES, M.; CHAVES NETTO, H. D. M.; OLATE, S.; CHAVES, M. M. G. A. & BARBOSA, A. J. R. Bifosfonatos asociado a osteonecrosis de los maxilares. Int. J. Morphol., 26(3):681-688, 2008
16. ZUZAGA, D., GARATEA, J.; MARTINO, R, ETAYO, A., SEBASTIAN, C.: "Osteonecrosis Maxilar y Bifosfonatos. Presentación de tres nuevos casos". Medicina Oral. 5.1 Vol.11 E: 76-9. 2006
17. Rodríguez-Carranza R. Vademecum Académico de Medicamentos. 6ª ed. Editorial McGraw Hill. México. 2014
18. Vademecum Académico de Medicamentos, UNAM. 6ª ed. 2014. Cuadro Básico del Sector Salud 2010. The Medical Letter (EUA)
19. Estudio del efecto de los bifosfonatos sobre la consolidación de las fracturas. Marta Salom Taverner Universidad de Valencia, editorial Servei de publicacions 2012
20. SAENZ GUZMÁN, Mabel: "Factores que afectan el proceso biológico de oseointegración de los implantes dentales". Tesis de Grado de Especialista en Odontología Operatoria y Estética. Nov. 2004
21. Lojo Oliveira, Leticia y Torrijos Eslava Antonio, Treatment of Paget's disease of bone, Vol 8. Núm 4. Julio 2012 - Agosto 2012, Reumatol Clin.2012; 8:220-4 - Vol. 8 Núm.4 DOI: 10.1016/j.reuma.2011.06.003
22. G.H. Nancollas, R. Tang, R. J. Phipps, Z. Henneman, S. Gulde, W. Wu, Novel insights into actions of bisphosphonates on bone: differences in interactions with hydroxyapatite Bone, 38 (2006), pp. 617-627, Medline

23. Favus MJ. Bisphosphonates for osteoporosis. N Engl J Med. 2010;363:2027-35. Medline
24. J.A. Nuevo-González, Hypercalcemia as a medical emergency, Vol. 18. Núm. 03. Julio - Septiembre 2009, Rev Esp Enferm Metab Oseas. 2009;18(03):45-50
25. Makras P, Papapoulos SE. Medical treatment of hypercalcaemia. Hormones (Athens). 2009;8:83-95.
26. Alexander DD, Mink PJ, Adami HO, et al. Multiple myeloma: a review of the epidemiologic literature. Int J Cancer. 2007;120 Suppl 12:40-61
27. Greipp PR, San Miguel J, Durie BG, et al. International staging system for multiple myeloma. J Clin Oncol. 2005;23(15):3412-3420
28. Luis Arboleya, Mercedes Alperi, Sara Alonso Reumatol Clin. 2011 May-Jun;7, Adverse effects of bisphosphonates, Copyright © 2010 Elsevier España
29. Borrás J, Rosique D, Giner V, Galán A. Osteonecrosis maxilar asociada a zoledronato. FARMACIA HOSPITALARIA, Cartas al director 2006 [citado 28 May 2008]; 30(3): [aprox. 6 p.]. Disponible en: <http://www.grupoaran.com/mrmUpdate/lecturaPDFfromXML.asp?IdArt=458142&TO=RV N&Eng=0>
30. Ruggiero S.L, Dodson T. B, Leon A. Assael. Suppl 1 American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons Position Paper on Bisphosphonate Related Osteonecrosis of the Jaws, Update. J Oral Maxillofac Surg, 2009; 67:2-12
31. Giribone Jorge, Catagnetto Pedro, Osteonecrosis de los maxilares inducida por bifosfonatos; lo que el odontólogo debe saber hoy: pautas y protocolos, Odontoestomatología / Vol. XV. Nº 21 / Mayo 2013
32. Assael L.A. Oral Bisphosphonates as a cause of Bisphosphonates-Related Osteonecrosis of the jaws: clinical findings, assessment of risks, and preventive strategies. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons J. Oral Maxillofac 58 Giribone Jorge, Catagnetto Pedro Surg 2009, 67:35-43, suppl 1
33. La Verde N, Bareggi C, Garassino M, Borgonovo K, Sburlati P, Pedretti D y col. Osteonecrosis of the jaw (ONJ) in cancer patients

treated with Bisphosphonates: how the knowledge of a phenomenon can change its evolution. Support Care Cancer 2008; 16: 1311–1315

34. Gay C, Herrero M, Berini L. Colocación de implantes dentarios como factor desencadenante de la osteonecrosis de los maxilares. Rev Europ Odontoestomatol 2007 [citado 02 Jun 2008]; 17: [aprox. 5 p.]. Disponible en: <http://www.redoe.com/ver.php?id=53>
35. García Ál, Hernández MS, Velasco BP, Lorrio JM, Casado ER, Pardo ML, Relación entre corticoides y bifosfonatos. Estudio descriptivo de estos medicamentos en una muestra poblacional, <http://www.dental-tribune.com>
36. Junquera LM. Osteonecrosis de los maxilares por bifosfonatos. Recomendaciones de la Sociedad Española de Cirugía Oral y Maxilofacial (SECOM), aprobado por la Comisión Científica de la SECOM el 22 de Mayo de 2008. www.secom.org
37. Fournier P, Boissier S, Filleur S, et al. Bisphosphonates inhibit angiogenesis in vitro and testosterone-stimulated vascular regrowth in the ventral prostate in castrated rats. Cancer Res 2002;62:6538-44
38. Grant BT, Amenedo C, Freeman K, Kraut RA. Outcomes of placing dental implants in patients taking oral bisphosphonates: a review of 115 cases. J Oral Maxillofac Surg. 2008; 66:223-30
39. Jeffcoat MK. Safety of Oral Bisphosphonates: controlled studies on alveolar bone. Int J Oral Maxillofac Surg 2006;21:349-353
40. Bell BM, Bell RE. Oral bisphosphonates and dental implants: a retrospective study. J Oral Maxillofac Surg 2008;66(5):1022-4
41. Sarathy AP, Bourgeois SL Jr, Goodell GG. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws and endodontic treatment: two case reports. J Endod. 2005 Oct;31(10):759-63
42. Katz H. Endodontic implications of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws: a report of three cases. J Endod. 2005 Nov;31(11):831-4
43. Fugazzotto PA, Lightfoot S. Bisphosphonate associated osteonecrosis of the jaws and endodontic treatment: two case reports. J Mass Dent

Soc. 2006 Summer;55(2):5.

44. Jenair VG, Norma MP, Estela GN, Osteonecrosis de los maxilares inducida por bisfosfonatos, VOLUMEN 4 N° 1 - ENERO-JUNIO 2009. PÁGS. 43-54, ACEPTADO: 12-3-2009 • REVISTA ODONTOLÓGICA DE LOS ANDES
45. Salvatore L, Ruggiero DMD. Update on Bisphosphonate Osteonecrosis: Update on treatment for Bisphosphonate Osteonecrosis. AAOMS. Septiembre 12, 2012. San Diego, CA
46. Adamo V, Caristi N, Saccà MM, Ferraro G, Arcanà C, Maisano R y col. Current knowledge and future directions on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw in cancer patients. Expert Opin Pharmacother 2008; 9: 1351-1361
47. Ruggiero S, Gralow J, Marx R, Hoff A, Schubert M, Hurn J y col. Practical Guidelines for the Prevention, Diagnosis, and Treatment of Osteonecrosis of the Jaw in Patients With Cancer. J Oncol Pract 2006 [citado 01 Jun 2008]; 2(1): [aprox. 7 p.]. Disponible en: <http://jop.ascopubs.org/cgi/content/full/2/1/7?ijkey=f572b339ec3cfd62e27ec97c56fb8731bd11f997>
48. Curi M, Issa G, Koga D, Araújo S, Feher O, dos Santos M y col. Treatment of Avascular Osteonecrosis of the Mandible in Cancer Patients With a History of Bisphosphonate Therapy by Combining Bone Resection and Autologous Platelet-Rich Plasma: Report of 3 Cases. J Oral Maxillofac Surg 2007; 65: 349-355
49. 31. Harper R, Fung E. Resolution of Bisphosphonate-Associated Osteonecrosis of the Mandible: Possible Application for Intermittent Low-Dose Parathyroid Hormone [rhPTH(1-34)]. J Oral Maxillofac Surg 2007; 65: 573-580
50. 32. Freiburger J, Padilla-Burgos R, Chhoeu A, Kraft K, Boneta O, Moon R y col. Hyperbaric Oxygen Treatment and Bisphosphonate-Induced Osteonecrosis of the Jaw: A case Series. J Oral Maxillofac Surg 2007; 65: 1321-1327
51. 33. Engroff S, Kim D. Treating Bisphosphonate Osteonecrosis of the Jaws: Is There a Role for Resection and Vascularized Reconstruction? J Oral Maxillofac Surg 2007; 65: 2374-2385