



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

MEDIDAS DE PREVENCIÓN DEL C.D. EN LA ATENCIÓN
ODONTOLÓGICA PARA PACIENTES CON
FARMACOTERAPIA DE BIFOSFONATOS.

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:

LUIS ANDRÉS LUCERO RAYAS

TUTORA: Dra. MIRELLA FEINGOLD STEINER

ASESOR: C.D. ALFONSO BUSTAMANTE BÁCAME



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

A Dios, gracias por bendecirme en cada momento, ser mi guía, darme fortaleza en los momentos difíciles para seguir avanzando y permitirme vivir el enorme gozo de cumplir esta meta.

A Silvia y a José Luis, mis padres, gracias por la lucha y el sacrificio que a diario hacen para que podamos salir adelante, por impulsarme a ser una mejor persona cada día y nunca olvidarme de Dios, por estar conmigo en cada paso de mi vida y siempre darme su amor, apoyo y entrega incondicionales, sin ustedes no hubiera sido capaz de cumplir éste sueño. Los amo con todo mí ser.

A mis hermanas Aline, Giselle y Melissa, gracias por todo el amor, apoyo y consejos que siempre me brindaron para poder cumplir este sueño.

A la Universidad Nacional Autónoma de México y a mi amada Facultad de Odontología, gracias por brindarme el honor de pertenecer a ellas, muchos de mis mejores momentos los he pasado aquí.

A mi tutora, Dra. Mirella Feingold Steiner y a mi asesor C.D. Alfonso Bustamante Bécame, gracias por todos sus consejos, enseñanzas y el tiempo que me dedicaron para desarrollar éste trabajo. Así como a mis profesores que se comprometieron verdaderamente con su labor docente y que con gran ética y profesionalismo me brindaron su conocimiento.

A mis amigos, compañeros y futuros colegas Alma, Omar, Alexander, Patricia y Javier, gracias por su invaluable amistad y por todo el apoyo que me brindaron a lo largo de estos años en la licenciatura, tantas horas de estudio y sacrificio valieron la pena.

- ÍNDICE -

INTRODUCCIÓN	6
OBJETIVO	7
CAPÍTULO 1 TEJIDO ÓSEO	
1.1 Estructura histológica	8
1.1.1 Osteoblastos	9
1.1.2 Osteocitos	10
1.1.3 Osteoclastos	10
1.1.4 Células osteoprogenitoras	11
1.1.5 Matriz orgánica	11
1.1.6 Matriz inorgánica	12
1.1.7 Microestructura	12
1.1.8 Macroestructura	14
1.2 Remodelado óseo	15
CAPÍTULO 2 BIFOSFONATOS	
2.1 Definición	17
2.2 Antecedentes	18
2.3 Clasificación	20
2.4 Vías de administración	21
2.5 Mecanismos de acción	23
2.6 Indicaciones terapéuticas	24
2.7 Uso médico aprobado para cada bifosfonato	27
2.8 Contraindicaciones	28
2.9 Bifosfonatos en México	28

CAPÍTULO 3 OSTEONECROSIS DE LOS MAXILARES

3.1 Etiopatogenia	32
3.2 Epidemiología	33
3.3 Cuadro clínico	34
3.4 Localización	35
3.5 Estadios	37
3.6 Diagnóstico	38

CAPÍTULO 4 FACTORES DE RIESGO

4.1 Relacionados con el fármaco.....	39
4.2 Locales	40
4.3 Sistémicos	41

CAPÍTULO 5 DIAGNÓSTICO

5.1 Historia clínica.....	42
5.2 Diagnóstico clínico.....	42
5.3 Estudios complementarios	
5.3.1 Radiografía panorámica	43
5.3.2 Tomografía computarizada “Cone Beam”	43
5.3.3 Estudio histológico	44
5.3.4 Estudios de laboratorio	45

CAPÍTULO 6 MEDIDAS DE PREVENCIÓN PARA EL CIRUJANO DENTISTA

46

CAPÍTULO 7 ACTITUD TERAPÉUTICA

7.1 Protocolo de atención odontológica 52

CONCLUSIONES 57

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS 58

INTRODUCCIÓN

Históricamente, los bifosfonatos se remontan a mediados del siglo XIX, donde su uso fue principalmente industrial. Sus características biológicas fueron reportadas por primera vez en 1968. Actualmente los bifosfonatos orales se utilizan ampliamente en el tratamiento de la osteoporosis, mientras que los bifosfonatos intravenosos están diseñados para tratar las complicaciones de metástasis y las patologías osteolíticas primarias de hueso (mieloma múltiple y la enfermedad de Paget). Estos medicamentos han tenido éxito en mejorar los efectos de la hipercalcemia y el dolor asociado de la patología ósea.

Los bifosfonatos parecen expresar sus efectos en tres niveles: los tejidos, las células y las moléculas. Dos teorías generales se han articulado para explicar la relación entre los bifosfonatos y la osteonecrosis de los maxilares; una se centra en la inhibición de los osteoclastos, inducida por bifosfonatos y la otra explica el proceso en términos de mecanismos antiangiogénicos. En la mayoría de los casos el desarrollo de la osteonecrosis maxilar por bifosfonatos se ha asociado con el trauma, predominantemente por la extracción dental.

La osteonecrosis relacionada al uso de bifosfonatos es una entidad patológica de reciente aparición en el ámbito médico-odontológico. Si bien se conoce el factor etiológico, existe un desconocimiento general de las características, manejo adecuado y perspectivas de vida de estos pacientes. En la actualidad, la osteonecrosis maxilar asociada al uso de bifosfonatos, es un tema de interés debido al incremento de casos reportados en todo el mundo, siendo cada vez más necesario para el odontólogo, detectarla a tiempo mediante la elaboración de una adecuada historia clínica.

OBJETIVO

Describir las medidas de prevención y atención odontológica que el Cirujano Dentista debe llevar a cabo en pacientes con farmacoterapia de bifosfonatos, identificando los efectos secundarios en cavidad oral para evitar futuras complicaciones.

CAPÍTULO 1 TEJIDO ÓSEO

El tejido óseo, también llamado hueso, es una variedad especializada de tejido conjuntivo mineralizado formado por células y material intercelular, conocido como matriz ósea. Los componentes extracelulares sufren calcificación, lo que les concede dureza. El hueso también alberga a la médula ósea, proporciona apoyo a los músculos esqueléticos y es capaz de proveer sostén y protección; también actúa como depósito de calcio, fosfato y otros iones, almacenándolos o siendo liberados para así poder mantener una concentración constante en los líquidos orgánicos.^{1,2}

El hueso es un tejido dinámico que se forma y destruye continuamente bajo el control de factores hormonales y físicos, lo que le permite mantener su volumen, reparación del daño tisular y la homeostasis resultado del metabolismo de fósforo y calcio.²

1.1 Estructura histológica

El hueso se desarrolla a partir del mesodermo, que corresponde a la tercera capa germinativa. El hueso cortical o compacto se estructura de conductos de Havers recubiertos de laminillas en disposición concéntrica donde se sitúan los osteocitos. Al hueso esponjoso o trabecular lo constituyen laminillas óseas en forma de red que delimitan cavidades areolares, en su interior se encuentra la médula ósea.²

Tanto el hueso cortical como el esponjoso contienen células especializadas, matriz orgánica y fase mineral.²

Células óseas

Son células especializadas capaces de promover la mineralización en el tejido óseo.²

1.1.1 Osteoblastos

Células encargadas de la formación del hueso, sintetizan y secretan matriz ósea orgánica, que está constituida por fibras de colágeno, proteoglucanos y moléculas pequeñas como osteocalcina, osteonectina y osteopontina. Presentan dos fases y morfológicamente cambian su estructura, en la fase activa presentan forma cúbica y en la fase de reposo los osteoblastos se observan aplanados.¹

Se acomodan sobre la superficie ósea y están en contacto entre sí mediante cortas prolongaciones delgadas que se unen. Los osteoblastos secretan citosinas y factores de crecimiento de efecto local en la formación y la resorción del hueso. La producción de estos factores se ve favorecida por hormonas circundantes como la paratohormona y la vitamina D activa.¹

Durante la formación del hueso, los osteoblastos (10%) se ubican alrededor del tejido óseo recién formado y se transforman en osteocitos, mientras que los osteoblastos restantes se transforman en células de recubrimiento óseo cuando finaliza la formación de hueso.²

1.1.2 Osteocitos

Algunos osteoblastos quedan atrapados dentro de la matriz ósea, transformándose en células de aspecto estrellado conocidas como osteocitos.¹

Los osteocitos son las principales células del hueso adulto; residen en algunas lagunas situadas dentro de la matriz ósea calcificada. Su cuerpo es aplanado con núcleo alargado, emite numerosas y largas prolongaciones radiales. Estas células son esenciales para el mantenimiento óseo; su muerte va seguida de la reabsorción de la matriz. Contactan entre sí, con las células de la superficie de revestimiento y con los osteoblastos mediante finas prolongaciones tubulares que la recorren en diversas direcciones, lo que les permite comunicarse con los osteocitos vecinos, son ideales para detectar el estrés mecánico sobre el hueso y las microlesiones.^{1,2}

1.1.3 Osteoclastos

Son células gigantes (100 μm) de forma poliédrica generalmente multinucleadas (entre cinco y diez núcleos) que degradan al hueso, son ricas en anhidrasa carbónica y fosfatasa ácida, se disponen de manera aislada o en grupos poco numerosos sobre cavidades de las superficies óseas denominadas lagunas de Howship.²

Primero se forman los pre-osteoclastos dotados de un solo núcleo que se adhieren a las superficies óseas y al fusionarse entre sí, dan lugar a los osteoclastos, expresándose en forma ordenada en una capa uniforme llamada “borde en cepillo”, son directamente los encargados de la resorción ósea, ésta es una estructura transitoria y sumamente móvil que da como resultado la erosión y digestión extracelular de los componentes de la matriz ósea.⁴

1.1.4 Células osteoprogenitoras

Éstas células proceden de las células mesenquimáticas primitivas y forman una población de células madre que pueden diferenciarse para originar células formadoras de hueso más especializadas (osteoblastos y osteocitos).⁵

1.1.5 Matriz orgánica

Aproximadamente 35% del peso del hueso deshidratado es matriz orgánica, cuyo principal componente es el colágeno tipo 1 (aproximadamente 90%) el 10% restante son componentes no colágenos y sedimento.⁵

Las proteínas no colágenas modulan la mineralización y la unión de las células a la matriz. Ésta unión celular al sustrato de la matriz extracelular se conoce como anclaje, éste cambia la forma de la célula y tiene un papel activo en el proceso de diferenciación de osteoblastos a osteocitos.³

1.1.6 Matriz inorgánica

Responde al 60-70% del hueso deshidratado. Contiene 99% aprox. del calcio, fósforo, sodio, magnesio, bicarbonato, citrato y potasio que se encuentra en el organismo. ⁵

La regulación de ésta homeostasis mineral se centra en tres iones: calcio, fósforo y magnesio, con modulación de su concentración por la Vitamina D, PTH y calcitonina. La Vitamina D activa, promueve la formación de proteínas, a las que se les pega el calcio en el epitelio intestinal favoreciendo la reabsorción del calcio y el fosfato. ⁴

La calcitonina apaga la actividad osteoclástica (por un mecanismo desconocido) y facilita la recuperación del nivel basal en el hueso. ⁴

1.1.7 Microestructura

Tejido óseo inmaduro:

Es el que primero se forma en el esqueleto de un feto en desarrollo.

- No exhibe un aspecto laminar organizado, ya que la disposición de sus fibras colágenas están entrelazadas (no laminar).
- Contiene una cantidad relativamente mayor de células por unidad de volumen que el hueso maduro.
- Las células tienden a distribuirse al azar.
- Posee más sustancia fundamental.
- Se forma con mayor rapidez ^{4,5}

Tejido óseo maduro

La diáfisis de un hueso humano maduro, contiene gran cantidad de unidades estructurales óseas llamadas sistemas de Havers u osteonas secundarias. Estas consisten en laminillas concéntricas de matriz ósea alrededor de un conducto central, el conducto de Havers que contiene vasos y nervios.^{3,4} Los conductos de Volkman (conductos perforantes) son túneles en el hueso laminar a través de los cuales pasan vasos sanguíneos y nervios desde las superficies perióstica y endóstica para alcanzar los conductos de Havers, además de conectar a estos entre sí.^{4,5}

La irrigación sanguínea de la diáfisis en los huesos largos está dada principalmente por arterias que entran en la cavidad medular a través de los agujeros nutricios. La sangre que nutre el tejido óseo sale de la cavidad medular, atraviesa el hueso y luego lo abandona por medio de las venas periostáticas, por lo que el flujo es centrífugo. Los conductos de Volkman proveen la vía de entrada principal de los vasos que atraviesan el tejido óseo compacto.⁵

En la fisiología ósea intervienen varias hormonas como la calcitonina, secretada por la glándula tiroides cuyo efecto es disminuir las concentraciones plasmáticas de calcio, y la paratohormona, sintetizada y secretada por las glándulas paratiroides que actúa de modo directo en el hueso aumentando su resorción y movilización del calcio. En este proceso también participa el calcio, que es una molécula esencial para el envío de señales intracelulares, se ubica en el esqueleto de dos maneras: como reservorio de intercambio rápido y como depósito común de mayor magnitud del mineral estable cuyo intercambio es lento. La vitamina D en los riñones, facilita la absorción de calcio en el hueso, actúa movilizándolo, aumentando el número de osteoclastos maduros y estimulando a los osteoblastos.^{3,4}

1.1.8 Macroestructura

Tejido óseo compacto

Es una sustancia compacta sin espacios visibles o hueso cortical. Posee una estructura dura y predomina la matriz ósea. Aquí se localizan los osteocitos dentro de las lagunas alrededor de los conductos de Havers formando los sistemas de Havers y osteonas corticales. Este hueso proporciona rigidez y soporte ya que forma una capa exterior sólida sobre los huesos. ⁶ Figura 1

Tejido óseo esponjoso

Está compuesto por finos listones y hojas que se entrecruzan en distintas direcciones que forman un reticulado esponjoso a manera de redes caracterizado por trabéculas, en donde se encuentran los osteocitos. Actúa como andamio, provee rigidez y soporte a la mayoría de hueso compacto. ⁶



Figura 1. Estructura ósea ³

1.2 Remodelado óseo

El remodelado óseo consta de cinco fases:

1. Fase quiescente: Se refiere al hueso en reposo. Cabe mencionar que los factores que inician el proceso de remodelado no son conocidos aún.⁷
2. Fase de activación: El primer fenómeno que tiene lugar es la activación de la superficie ósea previa a la reabsorción, mediante la retracción de los osteoblastos maduros elongados que existen en la superficie del endostio. Cuando queda expuesta la superficie mineralizada, se produce una atracción de los osteoclastos circulantes provenientes de los vasos próximos.⁷
3. Fase de reabsorción: En ésta fase los osteoclastos comienzan a disolver la matriz mineral y a descomponer la matriz osteoide. Este proceso es terminado por los macrófagos y permite la liberación de los factores de crecimiento contenidos en la matriz.⁷
4. Fase de formación: en las zonas reabsorbidas se produce el fenómeno de agrupamiento de los precursores de osteoblastos, atraídos por los factores de crecimiento que se liberan de la matriz y que actúan como quimiotácticos y además, estimulan su proliferación. Estos precursores de los osteoblastos sintetizan una sustancia sobre la que se va a adherir el nuevo tejido y expresan BMPs (proteínas morfogenéticas óseas), responsables de la diferenciación.⁷

A los pocos días, los osteoblastos ya diferenciados sintetizan la sustancia osteoide.⁷

5. Fase de mineralización: Después de 30 días que ha sido depositado el osteoide comienza la mineralización, que tarda alrededor de 6 meses. Posteriormente comienza nuevamente la fase quiescente.⁷ Figura 2

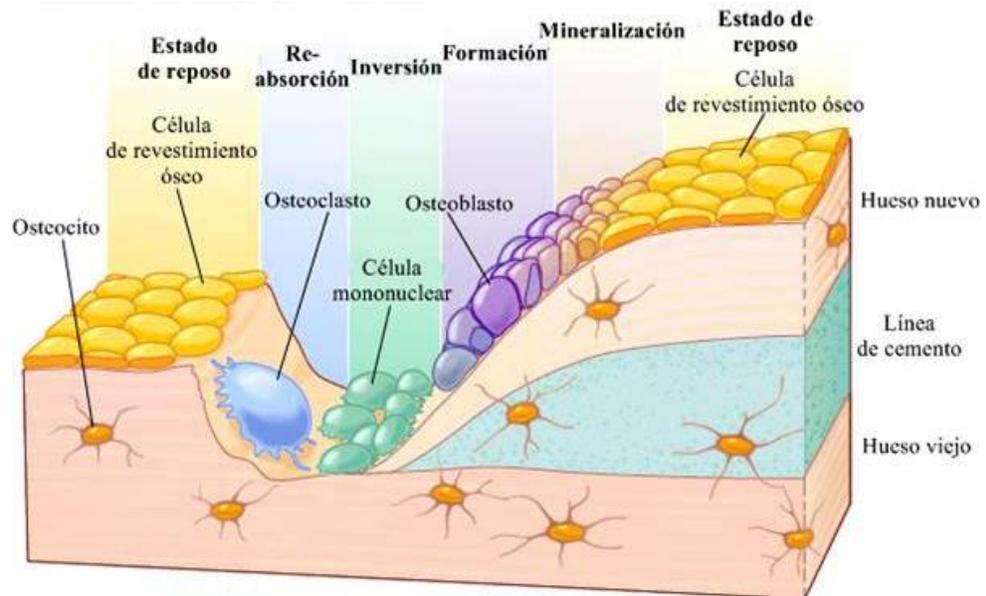


Figura 2. Fases del remodelado óseo⁴

CAPÍTULO 2 BIFOSFONATOS

2.1 Definición

Los bifosfonatos o también llamados bisfosfonatos en la literatura, son medicamentos análogos de los pirofosfatos, poseen una gran capacidad de unión al hueso y se acumulan en la matriz mineralizada de éste. Inhiben la función de los osteoclastos reduciendo el recambio óseo.⁸

Su estructura molecular está formada por dos átomos de ácido fosfórico que están unidos (covalentemente) a un átomo de carbono, tienen gran afinidad por los cristales de hidroxiapatita.⁷ Figura 3

Provocan la apoptosis de los osteoclastos, inhibiendo así la resorción ósea. Debido a que se incorporan en el esqueleto sin degradarse, son fármacos notablemente persistentes, con una vida media estimada de 12 años.⁸

Existen dos tipos de bifosfonatos: los simples, a los que se denominan de primera generación (etidronato y clodronato), y los complejos, llamados de segunda y tercera generación.⁸

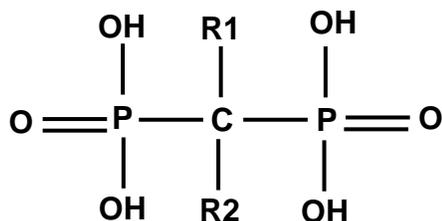


Figura 3. Estructura molecular de los bifosfonatos.⁴

2.2 Antecedentes

Algunos textos indican que la sustancia activa fue descubierta por Theodor Salzer en 1894, mientras que otros adjudican el descubrimiento a Von Baeyer y Hoffman en 1897. En el pasado, fueron utilizados para múltiples propósitos industriales, como agentes anti-sedimentación y para prevenir la formación de carbonato de calcio.^{9,10}

El profesor Fleisch y colaboradores encontraron en un estudio que el pirofosfato inorgánico podría prevenir la calcificación mediante la unión a la hidroxiapatita y la inhibición de su disolución, reconociendo así el potencial de este descubrimiento en el tratamiento de enfermedades óseas, sin embargo, los pirofosfatos no lograron influir en la resorción ósea, debido a su rápida hidrólisis; más tarde se descubrió que los bifosfonatos o también llamados en esa época difosfonatos, que son análogos no hidrolizables del pirofosfato, inhibían la resorción ósea.^{9,10}

A pesar de esto, fueron considerados comercialmente hasta 1960, cuando Blazer y Worms reportaron su uso para soluciones detergentes industriales.⁹

Procter & Gamble comercializó los bifosfonatos para la eliminación de cálculo dental. En 1969 la revista Science and Nature mencionó por primera vez a los bifosfonatos, ese mismo año la revista Lancet publicó la primera referencia sobre su uso en un ser humano, se había administrado en un niño con miositis osificante progresiva que actualmente se conoce como fibrodisplasia osificante progresiva (FOP).^{9,10}

Veinte años más tarde estos elementos fueron utilizados en los medicamentos para disfunciones óseas.¹⁰

En 1998 Berenson observó que el uso del pamidronato mejoraba la calidad de vida de los pacientes a los que se les administraba como tratamiento para la osteoporosis y disminuía las complicaciones óseas, éste entre otros estudios llevaron a defender el uso de estos medicamentos. La posología difería ampliamente según el bifosfonato y el proceso patológico que se pretendía tratar.¹⁰

Los bifosfonatos de primera generación como el etidronato se han utilizado desde hace aproximadamente 30 años en el tratamiento de la osteoporosis. Se administran por vía oral y los resultados terapéuticos han sido satisfactorios.¹¹

Se ha reportado una detención de la reabsorción casi inmediata con una formación ósea que continúa por seis a doce meses luego de que inicia la administración de etidronato, lo que se traduce en un aumento de la masa y volumen óseos. Posteriormente, se describe una fase de estancamiento e hipermineralización en la que el bifosfonato se deposita densamente en el hueso.¹¹

A los bifosfonatos de segunda y tercera generación se les ha adicionado un átomo de nitrógeno que les confiere mayor potencia terapéutica (medible por su capacidad de absorción y permanencia en el hueso). Algunos se administran vía intravenosa, lo que les otorga algunas ventajas como mayor biodisponibilidad.¹²

A éste grupo pertenece el pamidronato y el zolendronato, utilizados en el tratamiento de mieloma múltiple y en pacientes con carcinomas metastásicos a hueso desde 1990. Se han descrito efectos a distintos niveles que cambian el curso clínico de la enfermedad y que mejoran la calidad de vida de los pacientes. Su administración por vía oral estuvo disponible en 1995 (alendronato), por vía intravenosa en 1996 (pamidronato) y en 2002 (ácido zolendrónico)¹²

En 2003, se mencionó por primera vez la relación entre los bifosfonatos y la osteonecrosis, a partir de entonces se han descrito cuadros clínicos de éste proceso patológico.¹²

2.3 Clasificación

Los bifosfonatos se pueden clasificar dependiendo de su vía de administración, estructura química o generación.¹²

Por su vía de administración

- a) Vía oral
- b) Vía intravenosa¹²

Por su estructura química

- a) Nitrogenados: Ibandronato, Risendronato, Pamidronato, Zolendronato (ácido zolendrónico)
- b) No nitrogenados: Etidronato, Clodronato.¹²

Por su generación

- a) Primera: Etidronato, Clodronato
- b) Segunda: Tiludronato, Pamidronato, Alendronato
- c) Tercera: Risedronato, Ibandronato, Zolendronato.¹²

2.4 Vías de administración

La vía de administración de estos medicamentos puede ser oral o intravenosa.¹²

a) Vía oral

La vía oral es idónea para tratar la osteoporosis y se utilizan con frecuencia para tratar la osteopenia así como para condiciones menos comunes, tales como la osteogénesis imperfecta y la enfermedad de Paget. Los bifosfonatos deben tomarse después de un ayuno prolongado (generalmente a primera hora de la mañana) sólo con agua (medio vaso), seguido de 30 a 60 minutos sin alimentos para permitir la absorción adecuada, ya que ésta se ve afectada por la ingesta de alimentos y bebidas.¹²

La administración oral de los bifosfonatos está afectada por la poca absorción gastrointestinal que tiene el medicamento posterior a su entrada en la circulación. Aproximadamente 50% de la dosis por vía oral es incorporada dentro del hueso, mientras que por la vía intravenosa es de 70%. En ambos casos, la porción restante es excretada en la orina sin haber sufrido cambios.^{11,12}

b) Vía Intravenosa

La administración intravenosa se utiliza principalmente y de una forma eficaz en los tratamientos relacionados con cáncer, incluyendo la hipercalcemia maligna. La infusión intravenosa se asocia a efectos secundarios como fiebre transitoria de bajo grado, fatiga, artralgias, mialgias, náuseas y aumento de dolor óseo, también la función renal puede verse afectada por la administración intravenosa. La biodisponibilidad de una dosis intravenosa es del 100%, mientras que la de una dosis oral es de 1- 5 %.^{11,12}

Potencia

La potencia de los bifosfonatos hace referencia a su capacidad de evitar la reabsorción ósea, es decir, cuanto más potente es un bifosfonato, menor reabsorción ósea fisiológica se produce. Teóricamente a mayor potencia del fármaco, la dosis y frecuencia de administración deben ser menores, aunque se incrementa el riesgo de acúmulo, toxicidad y efectos secundarios. Por ejemplo, si al etidronato le asignamos una potencia de 1, el alendronato, risendronato e ibandronato son 1000 veces más potentes, mientras que en administración intravenosa como el pamidronato o el ácido zolendrónico son de 5000 a 10 000 veces más potentes.¹³

2.5 Mecanismos de acción

Los bifosfonatos son potentes inhibidores de la actividad osteoclástica en el tejido óseo. Cuando comienza el proceso de reabsorción del hueso que está impregnado de bifosfonato, éste es liberado y captado por el osteoclasto, deteriorando su capacidad de formar el borde en cepillo, de adherirse a la superficie del hueso y de producir los protones y enzimas lisosómicas necesarios para continuar la resorción ósea.¹¹

El mecanismo de acción de los bifosfonatos tiene lugar a tres niveles:

1. A nivel molecular: los bifosfonatos se incorporan a las células como análogos no hidrosolubles del Adenosín Trifosfato (ATP) e inhiben las enzimas intracelulares.¹¹

2. A nivel celular: en consecuencia de lo anterior, producen inhibición de la actividad osteoclástica, del reclutamiento de osteoclastos y de la adhesión de los osteoclastos a la matriz ósea dando lugar a un acortamiento de la vida media del osteoclasto, con una apoptosis precoz.¹²

3. Indirectamente: actúan sobre las células que regulan la función del osteoclasto, fundamentalmente sobre el osteoblasto, que aumenta su síntesis, su diferenciación y la producción del factor inhibidor de los osteoclastos.¹²

Al mismo tiempo los bifosfonatos evitan la formación de osteoclastos a partir de precursores hematopoyéticos.¹²

Poseen un efecto antiangiogénico, convirtiendo en avascular el tejido óseo; la falta de nuevos vasos reduce el flujo sanguíneo, induciendo la apoptosis de las células óseas. También se inhibe la formación de cristales de fosfato de calcio, haciendo que se produzcan microfracturas de la matriz mineralizada ya muy vieja. ¹³

Todo esto produce un mayor incremento en la masa ósea. Además el medicamento se deposita con rapidez en las primeras 48 horas, mientras su vida media en el plasma es de 1 a 2 horas y al no ser metabolizado, la concentración ósea se mantiene elevada durante periodos prolongados (años) ya que se fija en la matriz ósea. ¹³

2.6 Indicaciones terapéuticas

Los bifosfonatos intravenosos como el ácido zolendrónico y el pamidronato fueron aprobados en Estados Unidos por la FDA (Food and Drug Administration) para el tratamiento urgente de la hipercalcemia, de lesiones sintomáticas de hueso en mieloma múltiple, en cáncer de mama y otros tumores con afectación a nivel central. ¹⁴

Los bifosfonatos orales han sido indicados para el tratamiento de trastornos endócrinos como osteoporosis o enfermedad de Paget. ¹⁴

Estos medicamentos consiguen con la ayuda de analgésicos y otras medidas terapéuticas como la radioterapia, controlar el dolor óseo, el riesgo a fracturas y disminuye la probabilidad de desarrollar nuevas metástasis óseas. ¹⁴

Los bifosfonatos orales son menos eficaces en el tratamiento de los procesos óseos asociados a enfermedades malignas, por lo que estarían principalmente indicados en el tratamiento de la osteoporosis. Por el contrario, los bifosfonatos por infusión intravenosa se indican en pacientes con cáncer de mama metastásico, mieloma múltiple, hipercalcemia por malignidad, enfermedad de Paget y pacientes con metástasis óseas de tumores sólidos (próstata, mama) ¹⁵

Enfermedad de Paget

Es una patología crónica en la que se aumenta el recambio óseo de uno o varios huesos, lo que resulta en huesos agrandados y débiles. En una primera fase esta enfermedad aumenta la resorción ósea por los osteoclastos, seguida de la formación de hueso nuevo, duro denso y menos vascularizado que el anterior, lo que da pie a un tejido óseo anómalo muy propenso a deformidad y fracturas. Se presenta en aprox. 3% de las personas mayores de 40 años. Los bifosfonatos están indicados para mejorar la morfología ósea y disminución del dolor. ¹⁶

Osteoporosis

Enfermedad que afecta al esqueleto, caracterizada por el aumento de la porosidad y la reducción de la densidad ósea, la arquitectura del hueso deteriorado y quizá alteraciones en otros aspectos del hueso. Es generalmente el resultado de la pérdida de hueso que se produce después de la menopausia en las mujeres mayores. Lo que resulta en una mayor probabilidad de fracturas, especialmente de la cadera, vértebras y el radio distal. Los bifosfonatos deben prescribirse sólo a pacientes con riesgo elevado de fractura, el más utilizado ha sido el alendronato que está indicado para evitar la aparición de dicha patología. ¹⁶

Metástasis óseas e hipercalcemia de malignidad

La hipercalcemia es una complicación metabólica que amenaza la vida. Es el resultado de una alta liberación de calcio de los huesos debido a una mayor actividad de los osteoclastos. La activación de los osteoclastos se ha reconocido como un paso importante en la metástasis ósea, y su inhibición es una vía prometedora para su tratamiento. Los bifosfonatos se han probado en pacientes con metástasis óseas y se ha demostrado la reducción de las complicaciones esqueléticas como dolor de huesos y fracturas, mejorando la calidad de vida de éstos pacientes.¹⁶

Mieloma múltiple

También es llamado enfermedad de Kahler, es una patología neoplásica que se caracteriza por la proliferación de células plasmáticas en la médula ósea y por la sobreproducción de inmunoglobulinas. La etiología es desconocida. Afecta principalmente a personas mayores de 50 años, aumentando la probabilidad de apariciones en personas de raza negra y con predominio del género masculino. Los bifosfonatos van a actuar reduciendo la patología ósea antagonizando la destrucción de hueso, asociada a colapsos vertebrales, fracturas y dolor óseo.^{15,16}

Cáncer de mama y próstata

Los pacientes con cáncer avanzado, particularmente de mama y próstata están en alto riesgo de metástasis en huesos, lo que lleva a la resorción ósea acelerada y la morbilidad esquelética clínicamente significativa. En estas enfermedades, los bifosfonatos consiguen disminuir la hipercalcemia, las fracturas y aliviar el dolor, junto con el tratamiento antineoplásico habitual.¹⁶

2.7 Uso médico aprobado para cada bifosfonato.

A continuación se presentan los bifosfonatos que han demostrado tener resultados favorables en aplicaciones clínicas, cabe señalar que en México por disposición oficial no contamos con todos.

Tabla 1. Bifosfonatos; nombre genérico, vía de administración, nombre comercial y uso médico aprobado. ¹⁵			
Nombre genérico	Vía de administración	Nombre comercial	Uso médico aprobado
Zolendronato	I.V.	Zometa Aclasta Reclast	Hipercalcemia de malignidad, prevención de metástasis óseas de cáncer de mama, próstata y pulmón, mieloma múltiple, osteoporosis, enfermedad de Paget.
Pamidronato	I.V.	Aredia Linoten Pamifos	Hipercalcemia de malignidad, prevención de metástasis óseas de cáncer de mama, próstata y pulmón, mieloma múltiple, osteoporosis, enfermedad de Paget.
Ibandronato	V.O. / V.I.	Boniva	Osteoporosis
Alendronato	V.O.	Fosamax Adronat	Osteoporosis y enfermedad de Paget.
Risedronato	V.O.	Actonel Acrel	Osteoporosis y enfermedad de Paget.
Etidronato	V.O.	Didronel Difosfen Osteum	Enfermedad de Paget, osificación heterotópica en lesiones de médula espinal o el reemplazo total de cadera, osteoporosis.
Tiludronato	V.O.	Skelid	Enfermedad de Paget
Clodronato	V.O.	Bonefas	Hipercalcemia de malignidad, metástasis de cáncer de mama

2.8 Contraindicaciones

La única vía de eliminación de los bifosfonatos es por excreción renal, por lo tanto está contraindicado su uso en pacientes con deficiencias renales (depuración de creatinina menor a 30-35 ml/min).¹⁵

De igual manera cuando se presenta hipersensibilidad conocida a los bifosfonatos o a los componentes de la fórmula, así como en el embarazo, lactancia o insuficiencia hepática o hipocalcemia.¹⁵

Los bifosfonatos deben ser empleados con precaución en pacientes con alteraciones esofágicas o con trastornos que retrasen el vaciamiento esofágico como la estenosis, en pacientes con trastornos del aparato digestivo como gastritis, duodenitis o úlcera péptica. También están contraindicados en caso de no poder permanecer sentado o erguido durante el tiempo necesario tras su administración.¹⁵

2.9 Bifosfonatos en México

Por disposición oficial de la Secretaría de Salud, en nuestro país sólo contamos con algunos bifosfonatos como:

Alendronato

Es un compuesto de segunda generación, fue el primero con el que se observó un claro efecto anti fractura, ya que suprime el recambio óseo de seis a doce semanas, lo que condiciona un incremento progresivo de la densidad mineral ósea y una reducción en la incidencia de fracturas.¹⁵

Administrando dosis de 10 mg/día por vía oral o 70 mg una vez cada semana, ha demostrado considerable eficacia en la prevención de fracturas vertebrales, no vertebrales y del cuello del fémur en osteoporosis con o sin fracturas previas. También se ha demostrado su efectividad en el tratamiento de la enfermedad de Paget y en la osteoporosis inducida por glucocorticoides.¹⁵

Los efectos indeseables que se han observado son escasos y el riesgo, aunque bajo, existe en relación a la esofagitis y ulceraciones esofágicas, por lo que debe considerarse en todos los casos.¹⁵

Risendronato

Bifosfonato potente de tercera generación que también ha demostrado prevenir fracturas vertebrales y no vertebrales. Ha sido estudiado en casos de deformidades vertebrales prevalentes y en donde los marcadores se redujeron en más de 40% desde el primer mes de tratamiento.¹⁵

Éste fármaco ha demostrado incrementar la densidad ósea y disminuir fracturas vertebrales y de cadera con dosis orales diarias de 5 mg o semanales de 35 mg. Está aprobado por la Food and Drug Administration (FDA) para el tratamiento de la enfermedad de Paget, la osteoporosis postmenopáusica y la osteoporosis inducida por glucocorticoides.^{14,15}

Ibandronato

Es un bifosfonato potente, nitrogenado y uno de los más recientes en México; es el único de los bifosfonatos disponibles tanto para uso por vía oral como parental.¹⁴

Con una dosis mensual oral de 150 mg o de 3 mg intravenoso cada tres meses, disminuye significativamente la incidencia de fracturas vertebrales y en mujeres con baja densidad mineral ósea, demostró una importante reducción en la incidencia de fracturas no vertebrales.¹⁵

Está indicado cuando se busca un esquema terapéutico simplificado o cuando se encuentran limitaciones para la administración oral del fármaco.¹⁵

Zolendronato

Es el bifosfonato más reciente introducido en México, y su diseño es únicamente para uso por vía intravenosa. Cuenta con un perfil de alta potencia y muy alta afinidad por el tejido óseo. Su utilidad se había validado con antelación en oncología ya que se administraba en dosis de 4 mg cada tres a seis meses y se sigue haciendo para la prevención de fracturas patológicas en la enfermedad ósea metastásica o con lesiones líticas por cáncer de mama, próstata, riñón, pulmón, tiroides, además de las fracturas por mieloma múltiple y por su inherente efecto analgésico.^{14,15}

Éste fármaco en dosis de 5 mg vía intravenosa, como monoterapia anual fue aprobado para su uso en osteoporosis ya que demostró importante reducción en la frecuencia de nuevas fracturas.¹⁴

Se ha enfatizado usarlo con cautela en pacientes con falla renal y además, tener presente la posibilidad de osteonecrosis de mandíbula en aquellos que deberán someterse a tratamientos dentales invasivos o cursan con otras patologías sistémicas.¹⁵

CAPÍTULO 3 OSTEONECROSIS DE LOS MAXILARES

3.1 Etiopatogenia

Se puede definir a la osteonecrosis como la muerte de células del hueso, células endoteliales y la disminución de vascularización. Se origina por radioterapia, osteomielitis, traumatismos, uso prolongado de corticoesteroides, entre otros, es a partir del año 2003 cuando se comienza a relacionar con el uso de bifosfonatos. La American Society for Bone and Mineral Research (ASBMR) define a la osteonecrosis bucal como: “Un área de hueso expuesto que persiste más de 8 semanas en ausencia de radiación previa o metástasis en la mandíbula”, aunque esto también puede presentarse en el maxilar (con menor frecuencia).^{14,16}

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

- 1.- Estar o haber estado bajo tratamiento con bifosfonatos.
- 2.- La exposición de hueso necrótico en la región maxilofacial, que persiste por más de 8 semanas.
- 3.- Que no haya antecedentes de radioterapia.¹⁶

Se encontraron cuatro puntos asociados a ésta patología:

- 1.- Radiación.
- 2.- Presencia de tejido hipóxico, hipocelular e hipovascular.
- 3.- Trauma quirúrgico.
- 4.- Exposiciones óseas (cicatrización pobre).¹⁶

La patogenia de la osteonecrosis maxilar se desconoce, pero la teoría más aceptada se basa en la acción de los bifosfonatos sobre el metabolismo del calcio y fósforo; y los osteoblastos, que indirectamente inhiben la neo formación de vasos sanguíneos y dañan el endotelio de los pequeños vasos. Tanto en el maxilar como la mandíbula se encuentran sometidos a un estrés constante que produce micro fracturas, y el hueso se vuelve frágil e incapaz de repararse. Y si además, éstas se exponen en la cavidad oral, son infectadas por los microorganismos. ^{14,15}

También se ha pensado que los bifosfonatos causan muerte celular (necrosis del osteocito) en la mandíbula, lo que la vuelve susceptible a la infección crónica. ¹⁶

3.2 Epidemiología

Robert Marx en el año 2003, publicó por primera vez un trabajo sobre 36 casos de osteonecrosis de los maxilares, en todos los pacientes se habían administrado bifosfonatos por vía intravenosa (pamidronato y zolendronato) en dosis elevadas ya que existía una enfermedad base; neoplásica u osteoporosis. ^{12,13}

Un año después Ruggiero Salvatore, reporta un total de 63 casos, que hasta la fecha constituyen una de las investigaciones más importantes en éste sentido, 11.1% de los pacientes tenían como enfermedad base osteoporosis, el resto fueron pacientes oncológicos. ¹⁷

Las estructuras más afectadas son la mandíbula en 78% y el maxilar en 16%. Sin embargo, ambas estructuras pueden estar afectadas de 2% - 5% de los casos. En 52% de los reportes, la osteonecrosis se presenta en pacientes con antecedentes de extracción dental.¹²

Puede presentarse en pacientes que han tomado bifosfonatos orales durante más de tres años, con un tiempo medio de consumo de 5.6 años. En pacientes con osteonecrosis en relación con los bifosfonatos intravenosos puede ser inferior a 1 año (9.3 meses para el ácido zolendrónico y 14.1 meses para el pamidronato).¹⁴

3.3 Cuadro clínico

Signos:

1.- Fistulización: es un signo de sospecha inicial cuando no hay ulceración ni exposición ósea.¹³

2.- Supuración: es progresiva y mantenida. En estos pacientes está indicado el uso de antibióticos y analgésicos, según el caso, para controlarla. Cabe señalar que en situaciones iniciales el paciente está asintomático.¹³

3.- Inflamación del tejido blando: en varios casos aparece una inflamación del tejido blando de manera localizada debido a la respuesta infecciosa.¹⁴

4.- Ulceración: la presencia de una úlcera espontánea o asociada a cualquier procedimiento dental que no ha sanado en un periodo menor a 8 semanas.¹⁴

5.- Exposición ósea: en la mayoría de los casos se observa a través de la ulceración una porción del hueso afectado que normalmente progresa a secuestro óseo.¹⁴

Síntomas:

1.- Disestesia

2.- Dolor¹⁵

3.4 Localización

El hueso maxilar y la mandíbula son las zonas más susceptibles a presentar osteonecrosis, esto se fundamenta en que la tasa de recambio óseo del hueso alveolar es 10 veces mayor que en los huesos largos.¹⁵

Se ha demostrado que la mandíbula tiene mayor predisposición que el hueso maxilar, esto es debido a que la tasa de recambio óseo en la cresta alveolar es 2 veces mayor en la zona del canal mandibular, y de 3 a 5 veces mayor que en la parte basal.¹⁶

Otro factor que influye es que las zonas que están sometidas a más compresión tienen mayor recambio óseo, y debido a este estímulo se aumenta la actividad antiosteoclástica de los bifosfonatos. Como consecuencia de esta teoría la mandíbula tiene un alto grado de captación de bifosfonatos y acumula grandes cantidades de este medicamento; presenta también una mayor dependencia en los procesos de aposición, reabsorción y remodelado óseos, que cualquier otro hueso del organismo humano.¹⁶

Las fuerzas normales de la masticación, ejercen una fuerza sobre la región apical y el área de bifurcación radicular, así como de la presión que se ejerce sobre la lámina dura a través del ligamento periodontal. El proceso de remodelado óseo es la respuesta normal para contrarrestar estas fuerzas. No obstante, si el paciente ha absorbido y acumulado una cantidad suficiente de bifosfonatos. Figura 4. La lámina dura no puede llevar a cabo la remodelación ósea y se vuelve hipermineralizada. Si continúa la acumulación de bifosfonatos, junto con la demanda de remodelación ósea, el hueso alveolar no podrá dar respuesta, por lo que se presentaría la necrosis.¹⁵

La mucosa que recubre la porción de hueso necrótico presenta disminución del aporte sanguíneo proveniente del hueso subyacente, lo cual provoca que clínicamente se observe una zona del hueso expuesto.¹⁶

Sin embargo, la osteonecrosis por bifosfonatos no se limita únicamente a la región alveolar, sino también a los torus, sobre todo en pacientes edéntulos en las áreas de soporte de las prótesis totales. Los torus cuentan con un disminuido aporte sanguíneo, una alta tasa de recambio óseo y la mucosa que los recubre es muy delgada, lo que lo hace un sitio con predisposición a osteonecrosis.¹⁶

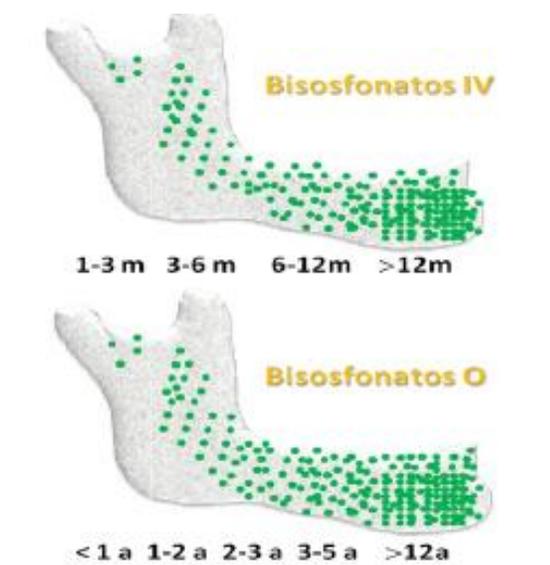


Figura 4. Acumulación a nivel óseo tras dosis continuas de bifosfonatos por administración intravenosa (I.V.) y oral (O.)⁷

3.5 Estadios

Para encausar las pautas, conducir adecuadamente el tratamiento y recoger datos para evaluar el pronóstico de los pacientes que han utilizado bifosfonatos ya sea por vía oral o intravenosa, la Asociación Americana de Cirujanos Orales y Maxilofaciales (AAMS) propone el uso del siguiente sistema de clasificación:

Etapa 0: Historia de tratamiento con bifosfonatos, pero no hay signos ni síntomas.¹⁶

Etapa 1: Presencia de hueso expuesto necrótico, o bien una pequeña úlcera en la mucosa oral sin exposición de hueso necrótico. Ambos serían asintomáticos y sin evidencia de infección.¹⁶

Etapa 2A: Presencia de hueso expuesto o necrótico o bien una pequeña úlcera de la mucosa oral sin exposición de hueso necrótico, pero con síntomas. Dolor e infección de los tejidos blandos y hueso. Se controla con tratamientos conservadores y no progresa.¹⁶

Etapa 2B: Presencia de hueso expuesto o necrótico o bien una pequeña úlcera de la mucosa oral sin exposición de hueso necrótico, pero con síntomas. Dolor e infección de los tejidos blandos y hueso. No se controla con tratamientos conservadores y progresa la necrosis o bien los signos de la infección derivados de ella.¹⁶

Etapa 3: presencia de hueso expuesto o necrótico en pacientes con dolor, infección y uno o más de los siguientes signos: osteólisis que se extiende al borde inferior, fístula extra oral y puede haber fractura patológica.¹⁶

3.6 Diagnóstico

El diagnóstico de la osteonecrosis maxilar causada por bifosfonatos es clínico en primera instancia. En estos casos la biopsia está contraindicada porque existe riesgo de progresión y exacerbación, pero el hueso obtenido por intervención quirúrgica debe ser enviado a estudio histopatológico. La imagenología brinda datos importantes para diagnosticar.¹⁷

La presencia de dolor localizado, de tejido blando inflamado, de pérdida dental y exposición de hueso necesita ser cuidadosamente evaluadas.¹⁷

CAPÍTULO 4 FACTORES DE RIESGO

Existen diversos factores que predisponen drásticamente al riesgo de presentar osteonecrosis, algunos de ellos son:

4.1 Relacionados con el fármaco

a) Potencial del medicamento: Es importante conocer qué medicamento se está administrando, la generación a la que pertenece y si es nitrogenado o no.¹⁴

b) Tiempo de administración: Cuánto tiempo tiene administrándose el bifosfonato, este es un punto clave en este padecimiento. La osteonecrosis se presenta en pacientes que han tomado bifosfonatos por vía oral durante más de 3 años, con un tiempo medio de consumo de 5 - 6 años. En pacientes con osteonecrosis en relación con los bifosfonatos intravenosos puede ser menor a 1 año.^{14,15}

c) Vía de administración: Por vía intravenosa la potencia del medicamento es mayor y la dosis es alta en comparación con la vía oral.¹⁴

d) Tiempo de vida del medicamento: Los efectos de los bifosfonatos intravenosos sobre el hueso pueden persistir hasta por 10 años de haber suspendido el tratamiento.¹⁵

4.2 Locales

a) Procesos quirúrgicos dentoalveolares: En la osteonecrosis asociada a los bifosfonatos intravenosos, los antecedentes de cirugía dentoalveolar multiplican por siete la probabilidad de presentar osteonecrosis, mientras que la presencia de patología inflamatoria, dental o periodontal, incrementa al mismo porcentaje esta posibilidad.¹³

b) Higiene oral: La limpieza que el paciente tenga juega un papel importante en el desarrollo de osteonecrosis, al haber un mayor número de microorganismos presentes en la cavidad oral, aumenta el riesgo de adquirir alguna infección.¹³

c) Presencia de torus o exostosis: Generalmente son poco celulares y poco vascularizados, su tasa de recambio óseo es alta y la mucosa que la reviste es muy delgada. En estas zonas incluso una reducción del hueso podría resultar en una osteonecrosis e invadir a los tejidos blandos.^{13,14}

d) Presencia de prótesis removibles: En los pacientes edéntulos, el uso de las prótesis, o bien, la fuerza de masticación que se ejerce sobre el reborde alveolar, provoca una tasa de reabsorción ósea. También las prótesis mal ajustadas tienen un efecto de irritación constante sobre la zona de uso, lo cual podría ocasionar una osteonecrosis.¹⁴

4.3 Sistémicos

a) Enfermedad base: Los pacientes con mieloma múltiple tienen el mayor riesgo de presentar osteonecrosis, que se aumenta hasta en 9% cada década de la vida; después seguirán en orden de importancia los pacientes con cáncer de mama, diabetes y alguna otra enfermedad base importante.¹⁵

b) Edad del paciente: Gran parte de los casos reportados tienen incidencia en la quinta década de la vida y en adultos mayores.¹⁵

c) Género: Existe una mayor predisposición por el género femenino, esto debido a que en los últimos años los bifosfonatos han sido prescritos sin regulación alguna a las mujeres que padecen osteoporosis.¹⁵

CAPÍTULO 5 DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la osteonecrosis del maxilar y mandíbula causada por bifosfonatos, se observa clínicamente en primera instancia, en estos casos la biopsia está contraindicada porque existe riesgo de progresión y exacerbación, sin embargo la biopsia será necesaria cuando se sospecha que el origen de la lesión tiene relación con la patología que lo llevó al uso de bifosfonatos, una vez obtenido el hueso por intervención quirúrgica debe ser enviado a estudio histopatológico. La imagenología también brinda datos importantes para poder dar el diagnóstico.^{16,17}

5.1 Historia clínica

Debe realizarse una historia clínica minuciosa de todos los pacientes y profundizar aún más en los que están bajo algún tratamiento médico, debido a las complicaciones que se pueden presentar durante el manejo odontológico, se hará énfasis en los hábitos que los pacientes puedan tener y en la administración de fármacos que estén consumiendo.¹⁷

5.2 Diagnóstico clínico

a) Pacientes que han recibido o están recibiendo bifosfonatos por vía intravenosa u oral, sin antecedentes previos de radioterapia en área de cabeza y cuello.¹⁷

b) Presencia de una o varias lesiones ulceradas con exposición de hueso tanto en maxilar como en mandíbula, de más de ocho semanas de evolución.¹⁷

c) La exposición ósea puede ser asintomática y autolimitada, o bien acompañarse de dolor, mal delimitada y con formación de secuestros óseos.¹⁷

d) Presencia de fístulas intraorales o extraorales y dolor sin haber exposición ósea.¹⁷

5.3 Estudios complementarios

5.3.1 Radiografía panorámica

Las radiografías convencionales son las más empleadas como rutina imagenológica de evaluación, proveen suficiente información para dar un diagnóstico primario, y para monitorear la lesión. Figura 5. Aunque comparada con la tomografía computarizada, la información que aporta es insuficiente.¹⁷

La radiografía puede parecer normal cuando las lesiones son menores a 1 cm y son relativamente poco confiables en demostrar la extensión de la lesión o complicaciones como las fracturas. No obstante, la radiografía puede mostrar lesiones más extensas de lo que clínicamente se observan.¹⁷

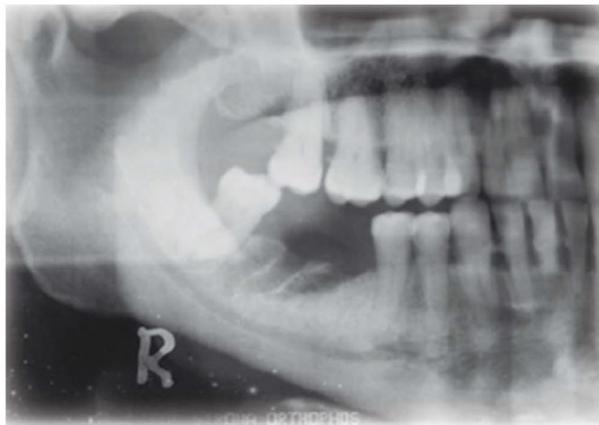


Figura 5. Ortopantomografía donde se aprecia zona osteolítica en mandíbula.¹¹

5.3.2 Tomografía computarizada “Cone Beam”

La tomografía computarizada de haz cónico (Cone Beam) es una técnica que utiliza mucha menos radiación que la tomografía computarizada convencional y captura múltiples vistas del paciente en una sola rotación de 360°. La información así obtenida es procesada y reconstruida en diferentes planos y si es necesario tridimensionalmente.¹⁷

Al igual que en la tomografía computarizada, se observa irregularidad de la cortical, fracturas, secuestros óseos y esclerosis. Figura 6. El Cone Beam muestra mejor definición y mayor extensión de los cambios óseos en comparación con la radiografía panorámica.¹⁷

Así, el Cone Beam 3D es capaz de caracterizar completamente las lesiones óseas y describir su extensión y afectación de las estructuras vecinas.¹⁷

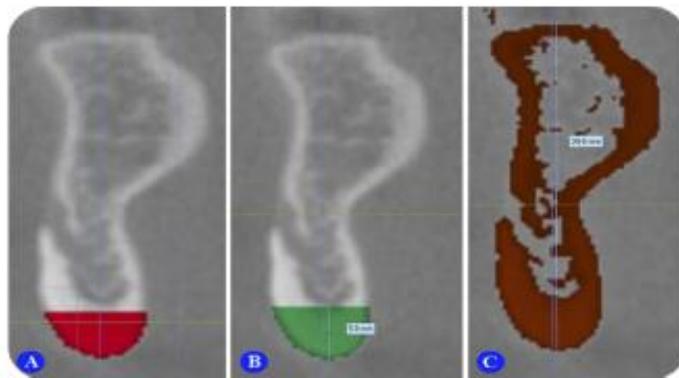


Figura 6. Cone Beam 3D corte sagital, medición de hueso cortical.¹⁵

5.3.3 Estudio histológico

En la osteonecrosis, la lesión ósea por definición es un área necrótica, por lo tanto, no hay presencia de células vitales.¹⁶

Las biopsias tomadas del área afectada producen una serie de hallazgos, como el aumento de la actividad ósea. Se aprecia la colonización bacteriana en la superficie de la lesión, de forma común la presencia de actinomicetes. La biopsia del hueso expuesto se hará obligatoria ante la sospecha de que el origen de la lesión guarde relación con la patología que promovió el uso de bifosfonatos, de modo primario o metastásico, especialmente si se trata de enfermos con antecedentes de mieloma múltiple.^{16,17}

5.3.4 Estudios de laboratorio

Con el hueso necrótico obtenido mediante una biopsia incisional, se pueden sembrar cultivos bacterianos para identificar claramente qué microorganismos son los involucrados. Una vez identificados, se puede realizar un antibiograma para saber qué terapia antibiótica usar con el paciente.¹⁷ Figura 7

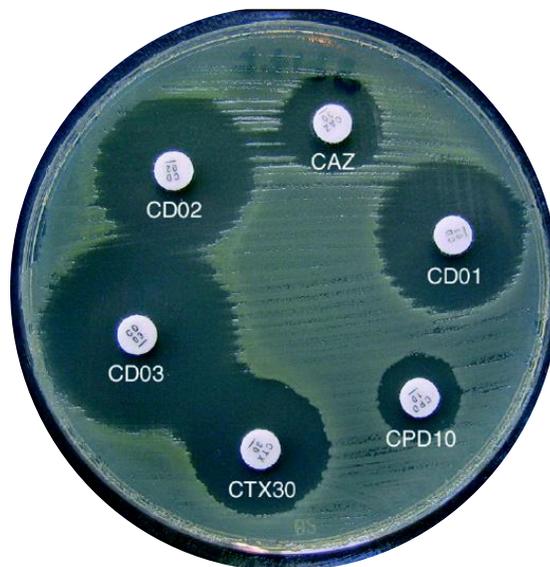


Figura 7. Antibiograma¹⁹

CAPÍTULO 6 MEDIDAS DE PREVENCIÓN PARA EL CIRUJANO DENTISTA

Hasta ahora no se han publicado casos de osteonecrosis con menos de 6 meses de administración del fármaco. Por esto, se puede considerar que el hueso durante las primeras semanas de tratamiento se comporta como sano, con igual capacidad de regeneración.²¹

1.- Medidas de prevención antes y durante los tres primeros meses de la administración del medicamento vía intravenosa.²¹

a) Tanto los médicos como los odontólogos tienen la responsabilidad de informar al paciente y su entorno sobre la importancia de mantener la salud oral, y con mayor razón cuando se trate de un paciente con éstas características, solicitará una evaluación del oncólogo antes del inicio del tratamiento.²¹

b) El odontólogo deberá diagnosticar los focos infecciosos presentes, tanto dento-alveolares como periodontales, y debe recomendar y proceder al tratamiento inmediato de éstos.^{10,21}

c) Si fueran necesarias las extracciones dentales, el plan de tratamiento deberá comenzar con éstas, con el objeto de generar un intervalo de tiempo prudente, de 15 a 20 días entre las extracciones y la primera administración vía intravenosa del medicamento. Se recomienda la extracción de los dientes con pronóstico incierto, para evitar complicaciones posteriores.²¹

d) Respecto a implantes dentales, no se recomienda su colocación antes de la administración vía intravenosa de bifosfonatos ya que quizá no esté finalizado el periodo de osteointegración.¹⁹

e) El odontólogo deberá realizar todos los tratamientos no invasivos apropiados para alcanzar una buena salud oral, informando al paciente y a quienes lo rodean, sobre la importancia de lo antes mencionado como principal medida de profilaxis.²¹

f) Se deberá evaluar y/o corregir si es el caso, la posible existencia de prótesis mal ajustadas, torus y exostosis óseas que puedan causar daño a los tejidos, para prevenir futuras complicaciones.²¹

g) Tanto el odontólogo como el especialista médico deben informar y concientizar al paciente sobre los riesgos relacionados con procedimientos invasivos, principalmente quirúrgicos, así como de la persistencia del riesgo de osteonecrosis durante un largo periodo de tiempo.¹⁹

2.- Medidas durante la administración del fármaco vía intravenosa o después de los primeros 3 meses de tratamiento.¹⁹

a) Se debe evitar realizar cualquier tipo de cirugía o colocar implantes. Los procedimientos quirúrgicos y la colocación de implantes dentales, deben ser considerados cuidadosamente.¹⁹

b) Si existe presencia de un foco infeccioso, se debe optar por tratamientos no invasivos, como el tratamiento de conductos, provocando poco trauma periapical y periodontal; así como valorar la antibioticoterapia.²¹

c) Se debe controlar el estado de salud oral del paciente. Se recomienda la interconsulta con el oncólogo cada 3 a 6 meses.²¹

d) Debe de procurarse la cicatrización de primera intención de todas las heridas orales.²¹

3.- Medidas después del tratamiento vía intravenoso.²¹

a) Se debe evitar realizar cualquier tipo de procedimiento quirúrgico por lo menos en un periodo no inferior a los 10 años de la última administración del bifosfonato. Aunque en la literatura se demuestra que el ácido zoledrónico puede encontrarse hasta 12 años después de su última administración.²¹

b) El odontólogo deberá mantener un riguroso control sobre la salud oral del paciente durante un largo periodo de tiempo, y deberá motivar al paciente a seguir con todas las recomendaciones.²¹

4.- Medidas de prevención antes de la administración de bifosfonatos orales intravenosos a una dosis anual durante tres años.²¹

a) Se debe considerar a todo paciente tratado con bifosfonatos (especialmente intravenosos) como susceptible de presentar osteonecrosis en caso de someterse a procedimientos odontológicos invasivos o a cirugía ósea maxilar o mandibular.²¹

b) Cualquier especialista que prescriba el tratamiento de bifosfonato tiene la responsabilidad de informar y recomendar a sus pacientes valorar su salud oral antes del inicio del tratamiento. Así como dar las pautas para una correcta técnica de cepillado del paciente.²¹

c) El odontólogo cuenta con un plazo de 3 años para alcanzar el óptimo estado de salud oral de su paciente. Durante este periodo se puede realizar cualquier tipo de tratamiento quirúrgico y de rehabilitación, iniciando siempre con los procedimientos más complicados (que tengan compromiso en el remodelado óseo) y terminando con los más sencillos.²¹

5.- Medidas de prevención durante la administración del fármaco vía oral.²¹

Todas la recomendaciones referentes a ésta vía de administración deberán ser actualizadas constantemente. La AAOMS asegura que el riesgo de una osteonecrosis mandibular es improbable si el tratamiento oral de bifosfonatos es menor a 3 años, y existe una buena observación clínica; en los pacientes con menos de 3 años de tratamiento y sin factores de riesgo aparente.²¹

a) El odontólogo y/o especialista podrán realizar cualquier tipo de tratamiento que involucre el manejo de hueso con el debido cuidado ²¹

b) Procedimientos que incluyan manipulación de hueso, deben ser tratados por sextantes o pieza dentaria; tiempo de espera de 2 meses antes de continuar, y uso de enjuagues con clorhexidina al 0.12% o al 0.2% durante ese periodo de tiempo. ²¹

c) Se debe obtener un consentimiento informado que añada los riesgos propios de cada procedimiento quirúrgico y la osteonecrosis en relación a la administración de bifosfonatos. ²¹

d) Dar citas periódicas al paciente, cada 3 a 6 meses, o por lo menos anualmente en algunos casos. ²¹

6.- Medidas de prevención en pacientes con menos de 3 años de tratamiento, con presencia de factores de riesgo como la administración de corticoesteroides y edad por encima de los 70 años. Pacientes con más de tres años de tratamiento, con o sin factores de riesgo. ²¹

a) Hacer interconsultas periódicas con el oncólogo. ²¹

b) Se recomienda, si el oncólogo lo permite, la suspensión del medicamento durante un periodo de 3 meses antes de realizar cualquier procedimiento que involucre la manipulación de hueso. ²⁰

c) La reincorporación del tratamiento se realizará cuando la cicatrización de la cirugía efectuada haya concluido. En casos de colocar implantes se recomienda un plazo mínimo de 3 meses.²⁰

d) Realizar determinaciones sanguíneas en ayunas del telopéptido CTX, para conocer el riesgo y la necesidad de suspender el fármaco.²⁰

e) Control periódico de la salud oral del paciente, cita cada 3 a 6 meses.²⁰

CAPÍTULO 7 ACTITUD TERAPÉUTICA

7.1 Protocolo de atención odontológica

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

Estadio 0: No hay tratamiento indicado. Debe haber educación del paciente sobre su salud oral e implementar una buena técnica de cepillado, y el uso de enjuagues e hilo dental.²²

Estadio 1:

a) Se debe cuantificar en milímetros el tamaño de la lesión y sugerir si es posible, la suspensión del bifosfonato de acuerdo con el especialista que lo prescribió.²²

b) Utilizar enjuagues con Clorhexidina a 0.12% o al 0.2% cada 12 horas durante 15 días.²²

c) Tener control evolutivo a los 15 días. Si existe la misma o una disminución de la exposición ósea que en el momento de diagnóstico se deberá mantener durante otros 15 días; si hay aumento en el tamaño de la exposición, dolor o signos de infección, se deberá aplicar el tratamiento del estadio 2.²²

d) Control evolutivo al mes. Si hay mejoría o resolución del caso, se debe sugerir al especialista la restitución del bifosfonato y aplicar rigurosamente las normas de prevención. Si hay aumento en el tamaño de la exposición, dolor o signos de infección, se deberá aplicar el tratamiento del estadio 2.²²

Estadio 2

- a) Se debe cuantificar en milímetros el tamaño de la lesión, y sugerir si es posible, la suspensión del bifosfonato por parte del especialista que lo prescribió.²²

- b) Utilizar enjuagues con clorhexidina a 0.12% o a 0.2% cada 12 horas durante 15 días.²²

- c) Administrar antibioticoterapia de manera empírica mientras no se disponga de resultados de cultivo y antibiograma. El antibiótico de primera elección es la amoxicilina con ácido clavulánico 1000/125 mg cada 12 horas durante 15 días. En los protocolos de Estados Unidos se usa amoxicilina 500 mg cada 8 horas. En los pacientes alérgicos a la penicilina se administra levofloxacino 500 mg cada 24 horas, metronidazol 500 mg cada 24 horas.^{22,23}

- d) En este estadio siempre se deberá contar con el estudio imagenológico.²²

- e) Administrar antiinflamatorios no esteroideos por vía oral: Nimesulida 50 mg 2 cápsulas c/12 horas durante 15 días.²²

- f) Tener un control evolutivo a los 15 días. Si el tamaño de la exposición es menor, desaparece o hay mejoría del dolor y otros síntomas, se instaura el tratamiento del estadio 1. Si hay persistencia o se agrava, se debe mantener el tratamiento durante otros 15 días.²²

g) Control evolutivo al mes. Si el dolor y los signos desaparecen se debe administrar el tratamiento del estadio 1; reincorporar el tratamiento de bifosfonatos y aplicar rigurosamente las norma de prevención. Si hay persistencia o se exacerba la sintomatología, se deberá implementar el tratamiento para el estadio 3.²²

Estadio 3

a) Sugerir si es posible, la suspensión del bifosfonato por parte del especialista que lo prescribió.²²

b) Utilizar enjuagues con clorhexidina y antibioticoterapia de acuerdo a la pauta antes mencionada.²²

c) Si es posible, bajo anestesia local, se debe eliminar el secuestro óseo, incluyendo la extracción de los dientes involucrados, si los hubiera; se debe irrigar el lecho quirúrgico con clorhexidina al 0.12% o 0.2% y procurar que el cierre de las heridas sea de primera intención, con suturas reabsorbibles.²³

d) Tener control evolutivo a los 15 días: si la evolución es favorable, se recomienda suspender la antibioticoterapia y AINES administrados. Mantener los enjuagues con clorhexidina y aplicar rigurosamente las normas de prevención, y citar en 15 días.²¹

e) Si la evolución es desfavorable, se debe mantener la antibioticoterapia, AINES y enjuagues por otros 15 días.²²

f) Control evolutivo al mes, si la evolución es favorable se debe reincorporar el tratamiento de bifosfonatos y aplicar rigurosamente las normas de prevención sobre el hueso y dientes remanentes. Cuando la evolución es desfavorable se recomienda programar una nueva cirugía.²¹

g) Si hay presencia de fractura en terreno patológico, se debe realizar el legrado del tejido óseo necrótico y placa de reconstrucción.²²

h) En presencia de fístula extraoral, se realizará el desbridamiento, eliminando áreas de osteonecrosis que produzcan irritación en la mucosa.²¹

i) Cuando la osteonecrosis llega hasta el borde inferior de la mandíbula lo recomendado es realizar la resección en bloque y colocar placa de reconstrucción.²²

Cuando las circunstancias son graves y hay fracaso de todas las medidas ya mencionadas, se pueden plantear situaciones complejas como cirugías alternativas, lo más conservadoras posibles.²³

El tratamiento odontológico de los pacientes que están tomando bifosfonatos o que iniciarán el uso de los mismos, permitirá actuar de manera preventiva. Si el paciente manifiesta lesión esta será tratada tomando en cuenta el estadio actual de la enfermedad.²² Figura 8

Actualmente, existen diferentes trabajos de investigación en los que se toma como alternativa de tratamiento, el empleo de los factores de crecimiento tales como el plasma rico en plaquetas.²⁴

El plasma rico en plaquetas es un producto que se obtiene por centrifugación diferencial de sangre, logrando un producto concentrado de plaquetas que al combinarse con la mezcla de activación de trombina/calcio constituye un “gel” que al ser aplicado en forma tópica sobre la herida, aumenta los mecanismos de regeneración de manera rápida y eficaz.^{24,25}

El uso de este tratamiento es para lograr una regeneración más rápida y de mejor calidad de los tejidos dañados. También, la aplicación de plasma rico en plaquetas produce una disminución del dolor en el sitio y permite un proceso de recuperación más rápido.²⁵



Figura 8. Exposición de hueso necrótico después de una extracción dental en mandíbula y maxila²⁰

CONCLUSIONES

1.- Los bifosfonatos son fármacos ampliamente utilizados para controlar diferentes padecimientos como osteoporosis, cáncer de mama o próstata, hipercalcemia, entre otros, sin embargo, el emplearlos presenta efectos adversos en el organismo como la cicatrización tardía de heridas, fatiga, reacciones gastrointestinales, oftalmítis, anemia, reacciones alérgicas, úlceras esofágicas, desordenes de la función renal y osteonecrosis.

2.- Existen diferentes factores de riesgo para la osteonecrosis maxilar inducida por bifosfonatos; como la potencia del medicamento, duración de la administración, edad del paciente, el género femenino, enfermedad periodontal, procesos quirúrgicos dento-alveolares, presencia de torus y exostosis.

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

4.- Es necesario que el Cirujano Dentista, realice una correcta historia clínica, identificando los medicamentos que toma el paciente, en caso de estar bajo tratamiento con bifosfonatos, se le tiene que informar sobre el riesgo y tomar las medidas preventivas necesarias para el tratamiento dental.

5.- Actualmente el empleo de bifosfonatos, sigue siendo eficaz en el tratamiento de enfermedades como osteoporosis, enfermedad de Paget, metástasis de cáncer de mama y próstata, a pesar de las posibles complicaciones para el odontólogo, por lo tanto, es recomendable la interconsulta con el oncólogo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ponce S. Histología básica. 1ª edición. México. Editorial Médica – Panamericana. 2015. Pags 298 - 314
2. Ganong W. Fisiología médica. 18a edición. México. Editorial El manual moderno. 1998. Págs 427 – 441, 779 – 882
3. Guyton A. Tratado de fisiología médica. 10ed. Querétaro, México. Editorial Mc Graw- Hill Interamericana, 2003. Págs. 1081 – 1100.
4. Roelofs A, Thompson K, Gordon S, Molecular Mechanism of Action of Bisphosphonates: Current Status. Clinic Cancer res 2010.
5. Gómez E, Campos A. Histología y embriología bucodental. 2ª ed Madrid, España. Editorial Médica – Panamericana. 2003 . Págs. 338 – 383
6. Ross M. Histología texto y atlas a color. 3ra edición. Buenos Aires, Argentina. Editorial Médica Panamericana. Págs 153 – 162
7. Fernández T, Hernández G. Physiological bases of bone regeneration in the remodeling process. Medicine and Pathology. 2006
8. Jaimes M. Bifosfonatos y su asociación a necrosis máxilo mandibular. Revista Científica (2006) Vol. 12. No. 1: 62 – 68
9. Junquera L. Diagnóstico, prevención y tratamiento de la Osteonecrosis de los maxilares por los bifosfonatos. Sociedad Española de Cirugía Oral y Maxilofacial (2008) vol. 5 No. 3: 224 – 237
10. García F. Osteonecrosis mandibular relacionada con el uso de bifosfonatos. Protocolo de actuación y casos clínicos. Revista SECIB (2015); 1: 16-18
11. Morice W. Osteonecrosis de los maxilares asociado al uso de bifosfonatos. Revista Médica de Costa Rica y Centroamérica. LXIX2012 : 47 -52

12. Toranzo F. Osteonecrosis de los maxilares asociada a bifosfonatos en pacientes con cáncer. Revista ADM, vol. LXV, No. 1, 2009: 46 – 49
13. Prado B. Manejo estomatológico del paciente en terapia con bifosfonatos. Revista ADM. Vol. LXVIII. No. 1, 2011: 8 – 16
14. Vestergaard P. Oral biphosphonate use in creases the risk for inflammatory jaw disease: a cohort study. American Association of oral and maxillofacial surgeons. 2012: 821 - 829
15. Gómez C. Osteonecrosis asociada a bifosfonatos: su influencia en la terapia odontológica. Revista ADM vol. LXV No. 4.2009: 36 – 44
16. AAOMS. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons. Position paper on bisphosphonate related osteonecrosis of the jaws. J oral maxillofacial surgeons 2007; 65 (3): 369-376
17. Ruggiero S. Practical Guidelines for the prevention, diagnosis and treatment of osteonecrosis of the jaw in patients with cancer. Journal of oncology practice 2006;2(1):7.14
18. Sosa M. Osteonecrosis de los maxilares: documento de consenso. Revista Osteoporosis 2009;1(1):41-51
19. Hellstein J. Managing the care of patients receiving antiresorptive therapy for prevention and treatment of osteoporosis: executive summary of recommendations from the American Dental Association Council on Scientific Affairs. 2011;142(11):1243-1251
20. Ricardo B. Preventive strategies and clinical implications for bisphosphonate related osteonecrosis of the jaw. A review of 282 patients. J can Dent Assoc. 2011;77:B147

21. Bagán J. Recomendaciones para la prevención de la osteonecrosis de los maxilares (ONM) en pacientes con cáncer tratados con bifosfonatos intravenosos. Med. Oral 2016;13(3):161-167
22. Nubia Y. Manejo estomatológico del paciente en terapia con bifosfonatos. Revista ADM. 2011 N°1
23. Pastor D. Osteonecrosis maxilar y bifosfonatos. Presentación de tres casos. Medicina Oral Patología Oral 2011;1:76-80
24. González O. Plasma rico en plaquetas: una alternativa para acelerar el proceso de cicatrización ósea. CES odontológica 2014;17(1)
25. Anitua E. Un enfoque en la regeneración ósea: plasma rico en factores de crecimiento. Edit. Puesta al día publicaciones. 2015;37-92