



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO



ESCUELA NACIONAL DE ESTUDIOS SUPERIORES, UNIDAD LEÓN
PROGRAMA DE ESPECIALIZACIONES EN ODONTOLOGÍA

**OSTEONECROSIS INDUCIDA POR BIFOSFONATOS.
REPORTE DE UN CASO CLÍNICO**

TESINA

Que para obtener el grado de Especialista en Cirugía Oral y Maxilofacial

Presenta:

Alejandro Ricardo Sánchez Amador

Director: Esp. Alberto Andres Ayala Sardua

Asesores: Mtro. Benjamin Sánchez Trocino

Mtro. Jacinto Armando Díaz Acevedo



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

Índice

Agradecimientos	4
Resumen.....	6
Palabras clave	7
Introducción.....	8
CAPITULO 1	11
Antecedentes	11
CAPITULO 2	14
Marco Teórico.....	14
Biología ósea	14
Composición del hueso.....	15
Constituyentes orgánicos.....	15
Células óseas.....	17
Osteoclastos	17
Osteoblastos	20
Osteocitos	21
Células de borde.....	22
Tipos de tejido óseo.....	23
Hueso cortical o compacto.....	23
Hueso trabecular o esponjoso.....	24
Remodelación ósea.....	25
Remodelación ósea interna	25
Fases de la remodelación ósea interna.....	26
Remodelación ósea externa	32
Osteonecrosis por bifosfonatos	35
Definición:	35
Farmacocinética de los Bifosfonatos	36
Mecanismo de acción de los Bifosfonatos	37
Bioactividad de los Bifosfonatos.....	38
Utilidad terapautica de los Bifosfonatos	39
Osteonecrosis.....	39
Efectos de los bifosfonatos sobre los osteoclastos	40
Pruebas diagnósticas complementarias	41
Examen radiográfico	41
Exámenes de laboratorio.....	41
Efectos de los bifosfonatos sobre los osteoblastos y los osteocitos.	42
Efectos de los bifosfonatos sobre las propiedades tisulares del hueso.	43
Resorción ósea alveolar.....	44

Factores de riesgo para la osteonecrosis por bifosfonatos	50
Trauma mecánico	50
Inflamación	52
Incidencia	53
Estatificación y clasificación.....	53
Cuidados preventivos antes/durante la administración de Bifosfonatos (Tabla 1)	54
Tratamiento auxiliar	55
Terapia con Oxígeno Hiperbárico	55
Protocolo de administración	58
Terapia con Laser.....	59
Laser Er YAG.....	59
Laser Nd: YAG	59
CAPITULO 3	66
CASO CLÍNICO	66
EVOLUCIÓN	67
EXPLORACIÓN FÍSICA	69
TRATAMIENTO.....	74
PADECIMIENTO ACTUAL.....	79
DISCUSIÓN.....	82
CONCLUSIONES	84
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	86
ANEXOS.....	94

Agradecimientos

Primero que nada, quiero agradecer a mis padres Gloria Amador Flores y Alejandro Sánchez Alvarado quienes me dieron todo para poder ser lo que actualmente soy así como todo el apoyo para lograr este objetivo. Así de la misma forma a mi hermana Gabriela Nathaly Sánchez Amador por siempre estar pendiente de mis logros y fracasos, por tener la mejor actitud y ser el mejor hombro cuando las cosas no eran del todo bien. De la misma manera quiero agradecer a mi prometida Karla Suarez Cantú por apoyarme en la recta final de este largo viaje a pesar de la distancia.

Ellos han sido la motivación en cada uno mis objetivos a lo largo de mi vida, de la misma manera el impulso para logros académicos y de vida, no me queda más que decir que sin su apoyo incondicional no habría logrado cumplir este sueño

Gracias a toda mi familia quienes siempre mostraron alegría por cada logro que culminé y por siempre dar aliento para cuando las cosas no eran sencillas.

Gracias al Dr. Alberto Andrés Ayala Sardua por aceptar ser mi asesor de trabajo, tener la paciencia y tiempo para la realización del mismo. Agradezco de la misma forma por los conocimientos compartidos.

Gracias a los Dres. Benjamín Sánchez Trocino y Jacinto Armando Díaz Acevedo por siempre mostrar interés en la formación académica de nosotros y estar pendiente en cada paso de este largo viaje.

Gracias al grupo de sinodales que estuvieron siempre al tanto durante el proceso de creación de este trabajo: Dr. Fernando González Magaña, Dra. Karla Mayela Avelar Juarez, Dra. Nancy Perez Cornejo.

Agradecer de la misma forma a mis dos compañeros Diego López Tirado y Leonardo Sarmiento Rebolledo quienes siempre caminaron conmigo en este

proceso y con los cuales disfruté y compartí excelentes experiencias, logros, fracasos, regaños y sobre todo risas y aprendizaje; siempre serán mis hermanos.

Gracias todos los residentes de diferentes especialidades y diferentes sedes con los que compartí buenos tiempos ya que cada opinión fue un aprendizaje más.

Gracias a todos los residentes de Cirugía Oral y Maxilofacial de la ENES León UNAM de generaciones superiores e inferiores, los cuales formaron parte de mi aprendizaje para siempre ser mejor profesionista y persona.

Resumen

La osteonecrosis por bifosfonatos se define específicamente como hueso necrótico en la cavidad oral que no se cura dentro de las ocho semanas de inicio. Se observa con mayor frecuencia en pacientes que han sido tratados con bifosfonatos IV y puede ocurrir espontáneamente en un 25%, pero por lo general aumenta el riesgo con procedimientos médicos y odontológicos. La persona afectada debe haber estado expuesta a un bifosfonato y no debe haberse sometido a radioterapia en la región craneofacial o haber sufrido metástasis en la región mandibular. Un documento publicado por la Asociación Americana de Cirujanos Orales y Maxilofaciales en 2014 sugiere reemplazar la nomenclatura de osteonecrosis inducida por bifosfonatos a osteonecrosis de los maxilares relacionada a medicamentos los cuales incluyen tratamientos antirresortivos y antiangiogénicos.

Existen algoritmos de estudios para el diagnóstico certero, los cuales se dividen en los siguientes: estudios de imagen, estudios laboratorio, clínicos e histopatológicos.

Los tratamientos actualmente se resumen al tipo de estadificación del padecimiento del paciente, existen diversos protocolos para la enfermedad los cuales incluyen: manejo conservador con antibioticoterapia y antisépticos, manejo quirúrgico coadyuvado con terapia hiperbárica y terapia laser.

El presente caso se trata de paciente femenino de 66 años con antecedentes crónico degenerativos con osteoporosis con tratamiento con bifosfonatos IV, la cual acude al Servicio de Cirugía Maxilofacial y Cirugía Plástica y Reconstructiva del Centro Médico ISSEMyM en Toluca Estado de México, donde se inicia protocolo para diagnóstico y plan de tratamiento médico-quirúrgico.

Una vez con el diagnóstico de osteonecrosis inducida por bifosfonatos se inicia protocolo de tratamiento con resultados a 8 meses, la paciente actualmente se

encuentra en adecuadas condiciones generales y presenta comunicación oroantral persistente.

Es necesario implementar métodos de información sobre la osteonecrosis por medicamentos para todos los profesionales que usan bifosfonatos con sus pacientes, también crear el hábito de interconsulta entre médico-odontólogo, para realizar cualquier tratamiento previo a la toma del medicamento y así crear en conjunto el mejor plan de tratamiento para el paciente

En el siguiente trabajo se presenta una breve revisión de la literatura sobre osteonecrosis inducida por bifosfonatos así como un caso clínico asociado al mismo.

El objetivo de este trabajo es presentar una breve reseña sobre el tema de osteonecrosis inducida por bifosfonatos, actualizaciones sobre biología ósea. Así mismo presentar un caso clínico referente al tema principal analizando resultados de manejo terapéutico y comparando los mismos con las pautas establecidas en el manejo pre y postquirúrgico en pacientes con osteonecrosis inducida por bifosfonatos.

Palabras clave

Osteonecrosis, Bifosfonatos, Antirresortivos, necrosis ósea, maxilar

Introducción

La osteonecrosis es la exposición de hueso necrótico en los maxilares como un efecto secundario de la acción directa de los bifosfonatos. Se observa con mayor frecuencia en pacientes que han sido tratados con bifosfonatos IV y puede ocurrir espontáneamente en un 25 %, pero por lo general aumenta el riesgo con procedimientos médicos y odontológicos. ^(1, 2)

La osteonecrosis por bifosfonatos se define específicamente como hueso necrótico en la cavidad oral que no resuelve dentro de las ocho semanas de inicio. Además, la persona afectada debe haber estado expuesta a un bifosfonato y no debe haberse sometido a radioterapia en la región craneofacial o haber sufrido metástasis en la región mandibular. Un documento de posición publicado por la Asociación Americana de Cirujanos Orales y Maxilofaciales en 2014 sugiere reemplazar la nomenclatura de osteonecrosis inducida por bifosfonatos a osteonecrosis de los maxilares relacionada a medicamentos para incorporar casos de osteonecrosis después de la exposición a otros tratamientos antirresortivos y antiangiogénicos. Estos incluyen el anticuerpo monoclonal humano, el denosumab y los inhibidores antiangiogénicos de la tirosina quinasa. El Denosumab previene la reabsorción de osteoclastos al inhibir el activador del factor nuclear kappa-B ligando (RANKL), que se une a RANK en la superficie de los osteoclastos para promover la diferenciación y activación. Los inhibidores de la tirosina quinasa pueden exagerar la supresión de la remodelación ósea por bifosfonatos, contrarrestar la curación de la mucosa y aumentar el riesgo de infección en los maxilares. ^(3, 4)

Los bifosfonatos mitigan la reabsorción ósea por osteoclastos y la remodelación en su conjunto.

Se utilizan para tratar las siguientes afecciones caracterizadas por una pérdida ósea, osteoporosis, hipercalcemia asociada a malignidad y enfermedad de Paget. ^(5, 6)

Un aumento en la aplicación de bifosfonatos ha llevado a una mayor necesidad de interpretar los mecanismos por los cuales se desarrolla la osteonecrosis. Desde el punto de vista de la investigación, el traumatismo mecánico (extracción dental) inflamación e infección se han asociado fuertemente con osteonecrosis por bifosfonatos. ^(6, 7)

Estos dos factores de riesgo están estrechamente relacionados debido a que las extracciones pueden exponerse a las bacterias orales y causar una infección. Los bifosfonatos, la carga mecánica y la inflamación probablemente contribuyen a la enfermedad al alterar el recambio óseo normal. Se han realizado estudios limitados para discernir los efectos de estos factores de riesgo en la remodelación ósea en forma aislada, y se sabe muy poco acerca de sus efectos en conjunto.

Las fuerzas físicas se traducen en señales bioquímicas que estimulan las respuestas celulares mediante un proceso llamado mecano transducción. ⁽⁴⁾

En el hueso, la mecanotransducción incluye cuatro fases:

- 1) Acoplamiento mecánico (que implica el estiramiento de las células óseas y la generación de movimiento del fluido dentro de los canalículos óseos por cargas mecánicas).
- 2) Acoplamiento bioquímico (o la conversión de una señal mecánica en una reacción bioquímica mediante vía celular).
- 3) La transmisión de la señal del sensor a la célula efectora.
- 4) La respuesta de la célula efectora. ⁽⁴⁾

Los bifosfonatos que se usan comúnmente en la terapia están formados por un átomo de carbono central unido a un grupo hidroxilo, que le da a los bifosfonatos la capacidad de unirse al calcio. A cada lado del átomo de carbono hay un grupo fosfato responsable de la afinidad del fármaco por la hidroxiapatita. Si hay un grupo amino o nitrógeno, el fármaco se denomina "nitrogenado". Los bifosfonatos que contienen nitrógeno son más potentes en sus capacidades antirresortivas que los bifosfonatos que no contienen nitrógeno de 10 a 10,000 veces. Los bifosfonatos nitrogenados previenen la supervivencia de los osteoclastos. Esto, a su vez, inhibe la prenilación, la unión de isoprenoides para el anclaje a las membranas celulares, de pequeñas GTPasas. La acumulación de pequeñas GTPasas no preniladas provoca una activación inadecuada de las vías de señalización. El bifosfonato nitrogenado más potente es el ácido zoledrónico, se asocia frecuentemente con los casos clínicos de osteonecrosis por bifosfonatos.⁽³⁰⁾

CAPITULO 1

Antecedentes

En 1974 la osteonecrosis fue descrita por primera vez por el profesor James Russell⁽¹⁾, posteriormente en el siglo XIX y principios del XX la osteonecrosis fue observada por primera vez en trabajadores de la industria de los fósforos, causada por la exposición crónica al fósforo y se denominaba fosfonecrosis^(20, 28) en esta misma época se sintetizan por primera vez las drogas para su tratamiento⁽²⁰⁾. En el pasado, estos componentes fueron utilizados para múltiples propósitos industriales, como agente antisedimentación y para prevenir la formación de carbonato de calcio⁽²⁰⁾. Es en el año de 1865 cuando el Profesor Félix observo que el pirofosfato llevaba cristales de fosfato para el calcio impidiendo la formación de cristales y disolución in Vitro⁽²⁰⁾; sin embargo no es hasta en 1944 que Kennon y Hallem reportan afección de los maxilares, mayormente de la mandíbula por contacto con fósforo, y se caracterizaba por necrosis extensa y supuración⁽²⁸⁾.

En 1955 el Dr. Francis, el Dr. Rusell, el Profesor Fleisch y colaboradores mostraron que los análogos de los pirofosfatos, bifosfonatos llamados difosfonatos, interactuaban de forma similar al fosfato de calcio in Vitro, inhibiendo tanto la mineralización como la reabsorción ósea animal^(19, 20). Es en 1982 cuando se publican los primeros casos de osteonecrosis maxilar en pacientes desdentados a tratamiento con quimioterapia⁽⁴⁾.

En 1989 los bifosfonatos se utilizaron como drogas para disfunciones óseas⁽²⁰⁾ y en 1995 se prueba el alendronato⁽²⁷⁾, adicionalmente en 1998 se estudia el risedronato por su capacidad de aumentar la masa ósea⁽²⁷⁾. Otros fármacos fueron estudiados años después; en 1998 Berenson observó que el uso de pamidronato mejoraba la supervivencia y disminuía las complicaciones óseas⁽¹⁶⁾. A partir del 2001 el pamidronato (Aredia®) es aprobado en Estados Unidos como único fármaco para el tratamiento de las metástasis óseas. Un año después se publica un caso clínico de osteonecrosis de los maxilares por tratamiento con quimioterapia fue reportado

en una paciente con leucemia mielógena. Durante este siglo otros medicamentos fueron aprobados como el ácido Zoledrónico por la FDA.

En el año 2003 se reporta el primer caso de osteonecrosis de los maxilares asociado al uso de bifosfonatos⁽²⁰⁾, este mismo año Marx y Stern relataron que los pacientes con mieloma múltiple que reciben pamidronato podrían desarrollar necrosis avascular de los maxilares donde se identificaron 36 casos de osteonecrosis de los maxilares^(8, 28). Y es en este año cuando se introduce el término actual de osteonecrosis de los maxilares tras el tratamiento con bifosfonatos⁽⁷⁾.

En el 2004 Ruggiero reporta una revisión de 63 pacientes que habían recibido tratamiento con bifosfonatos intravenoso y pacientes que estaban en tratamiento crónico con bifosfonatos orales^(2, 7, 20, 21, 28), Novartis el fabricante del pamidronato (Aredia®) y el ácido zoledrónico (Zometa), añadió al etiquetado de estos productos las complicaciones derivadas del tratamiento con el fin de alertar a los profesionales del desarrollo de osteonecrosis de los maxilares.

Mycek describe tres generaciones de bifosfonatos en función de su estructura química, potencia y eficacia⁽²⁸⁾. En el año 2005 Durie publicó los resultados de una revisión realizada por la Fundación Internacional Mieloma sobre los factores de riesgo en la osteonecrosis de los maxilares⁽²⁰⁾, en los años siguientes se desarrollaron múltiples estudios y publicaciones donde Chiandussi señala la importancia de realizar un diagnóstico clínico y por imágenes en aquellos pacientes que presentan osteonecrosis asociado a bifosfonatos.

En el año 2007, la Asociación Americana de Cirujanos Orales y Maxilofaciales (AAOMS) describe la osteonecrosis de los maxilares como una exposición ósea persistente en la cavidad oral tras más de 8 semanas en pacientes con historia previa de uso de bifosfonatos, sin evidencia local de malignidad ni tratamiento con radioterapia de la zona afectada⁽²⁵⁾, años después también se relaciona con las fracturas maxilares, y en el 2009 la AAOMS determinó la prevención como principal objetivo en el manejo de estos pacientes recomendando que los pacientes sean evaluados así como tratados antes de empezar el tratamiento con bifosfonatos⁽⁷⁾. Van den Wyngaert sugiere establecer la terapia antibiótica como manejo

conservador de la osteonecrosis por bifosfonatos ⁽¹²⁾. Otros tratamientos fueron propuestos en los siguientes años como el uso de oxígeno hiperbárico. Así mismo se relaciona el la osteonecrosis de los maxilares a medicamentos como el denosumab y se realizan estudios de la relación de este fármaco con las fracturas osteoporóticas ⁽²⁷⁾. En el 2014, la AAOMS modifica el término osteonecrosis por bifosfonatos a osteonecrosis por medicamentos, ya que esta complicación se describe también en relación a otros fármacos antirresortivos (denosumab) y terapias antiangiogénicas ^(13, 7).

CAPITULO 2

Marco Teórico

Biología ósea

El tejido óseo forma la mayor parte del esqueleto, el armazón que soporta nuestro cuerpo, protege nuestros órganos y permite nuestros movimientos. De gran robustez y ligereza, el sistema óseo es un tejido dinámico, continuamente en proceso de remodelación.

Los huesos poseen formas muy variadas y cumplen varias funciones:

Soporte: los huesos proveen un cuadro rígido de soporte para los músculos y tejidos blandos

Protección: los huesos forman varias cavidades que protegen los órganos internos de posibles traumatismos. Por ejemplo, el cráneo protege el cerebro frente a los golpes, y la caja torácica, formada por costillas y esternón protege los pulmones y el corazón.

Movimiento: gracias a los músculos que se insertan en los huesos a través de los tendones y su contracción sincronizada, se produce el movimiento.

Homeostasis mineral: el tejido óseo almacena una serie de minerales, especialmente calcio y fósforo, necesarios para la contracción muscular y otras muchas funciones. Cuando son necesarios, el hueso libera dichos minerales en la sangre que los distribuye a otras partes del organismo.

Producción de células sanguíneas: dentro de cavidades situadas en ciertos huesos, un tejido conectivo denominado médula ósea roja produce las células sanguíneas rojas o hematíes mediante el proceso denominado hematopoyesis.

Almacén de grasas de reserva: la médula amarilla consiste principalmente en adipocitos con unos pocos hematíes dispersos. Es una importante reserva de energía química.

Composición del hueso

El hueso es un componente vivo, heterogéneo y altamente anisótropo. Está formado por células de cuatro tipos (osteoclastos, osteoblastos, células de borde y osteocitos) y una matriz ósea extracelular que muestra una estructura y propiedades diferentes en los diferentes tipos de hueso.

Si bien no todos los huesos son iguales en tamaño y consistencia, en promedio, la composición en peso de la matriz ósea es de un 10% de agua, 65% de minerales como fosfato y carbonato de calcio y 20% de materia orgánica, principalmente colágeno y otras proteínas

Los minerales de los huesos no son componentes inertes ni permanecen fijos, sino que son constantemente intercambiados y reemplazados junto con los componentes orgánicos en un proceso que se conoce como remodelación ósea.

Constituyentes orgánicos

El principal componente de la matriz ósea es el colágeno tipo I que supone entre el 90 % y 95 % de la matriz orgánica. Las fibrillas de colágeno son similares a las que se presentan en otros tejidos y están distribuidas aleatoriamente formando un entramado.

El siguiente producto en importancia es la osteonectina, una fosfoproteína que puede interactuar tanto con el colágeno como con las sales inorgánicas. Es una proteína altamente reactiva que se localiza preferentemente en las áreas de mayor

grado de calcificación. La osteonectina, también llamada SPRC o BM-40 (Secreted Protein Cystein Rich) está codificada por el gen 5q31.3-q32. Su expresión descontrolada está asociada a diversos tipos de cáncer. La osteocalcina, también llamada Proteína Gla, se caracteriza por la presencia de tres residuos de ácido glicoxilglutámico.

Otras proteínas no colagenosas son la osteopontina, también llamada sialoproteína I, que se une a la hidroxiapatita y es producida por los osteoblastos estimulados por la 1- α , 25-dihidroxitamina D, las Proteínas Óseas Morfogénicas (BMPs) que juegan un papel similar al de los factores de crecimiento y los proteoglicanos ácidos que se encuentran en concentraciones mayores en el área osteoide en comparación con la matriz calcificada.

Constituyentes inorgánicos

La matriz ósea contiene abundantes sales minerales en forma cristalizada, en particular la hidroxiapatita $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ y algo de carbonato cálcico. En cantidades pequeñas se encuentran los sulfatos, fluoruros e hidróxido de magnesio.

Todas estas sales se encuentran depositadas en una red formada por las fibras de colágeno. El proceso por el cual estas sales se depositan y cristalizan en la red se denomina calcificación. Aunque la dureza del hueso se debe a sus componentes minerales, sin la existencia de la red de colágeno, el hueso sería frágil.

Las fibras de colágeno y otras proteínas presentes en la matriz aportan flexibilidad, resistencia a la tensión. Si faltan las fibras de colágeno o están defectuosas se producen enfermedades como la osteogénesis imperfecta, también conocida como huesos de cristal. Por contrario, si se eliminan las sales minerales del hueso por disolución en un ácido débil como el vinagre, resulta una estructura flexible, esponjosa y gomosa.

Células óseas

Hay cuatro tipos de células, que se pueden dividir en dos categorías, las células que reabsorben hueso llamadas osteoclastos y las células que forman hueso, llamadas osteoblastos, osteocitos y células de borde o células tapizantes.

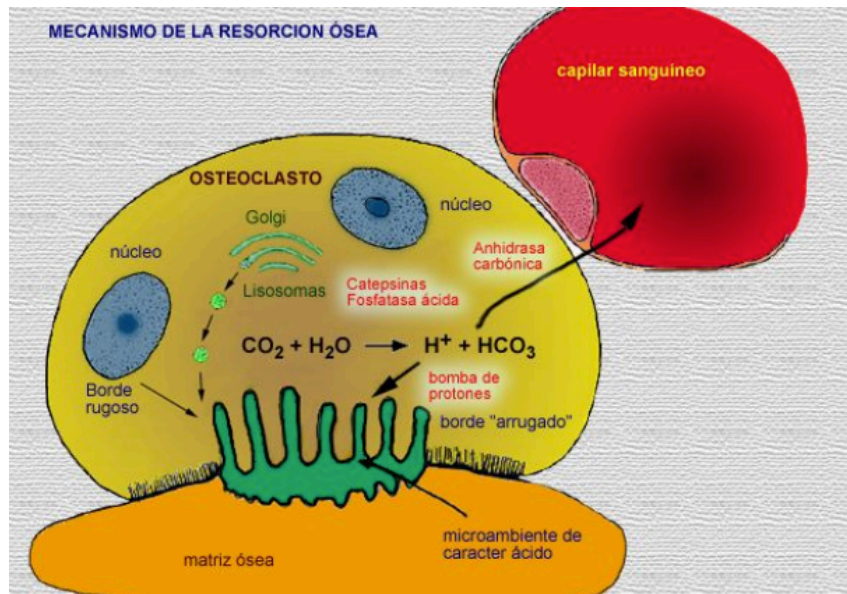
Osteoclastos

Las células responsables de reabsorción de la matriz ósea son los osteoclastos, células polinucleadas de gran tamaño que se localizan en las superficies óseas firmemente asociadas a la matriz ósea. Los osteoclastos se forman por la fusión de varias células mononucleares derivadas de una célula madre sanguínea de la médula ósea mostrando muchas propiedades de los macrófagos.

Los osteoclastos se caracterizan por disponer de una porción de su membrana "arrugada", en forma de cepillo, rodeada de un citoplasma libre de orgánulos, llamada "zona clara" con la que se adhiere a la superficie del hueso mediante integrinas, unos receptores especializados del hueso. El proceso de reabsorción se inicia cuando el aparato de Golgi de las células excreta lisosomas con enzimas capaces de producir un microambiente ácido por debajo de la membrana arrugada como consecuencia del transporte de protones mediante la bomba de protones ATP-dependiente, el intercambio Na^+/H^+ y la anhidrasa carbónica. Las enzimas lisosomales de los osteoclastos implicadas en este proceso son cistein-proteasas como la catepsina y, sobre todo, la fosfatasa ácida tartrato-resistente, esta última se utiliza como marcador del fenotipo osteoclástico. Las enzimas lisosomales solo son liberadas en la zona clara en las proximidades del borde arrugado produciéndose en esta área las reacciones de degradación de la matriz que deben producirse antes de que el medio ácido disuelva las sales minerales del hueso.

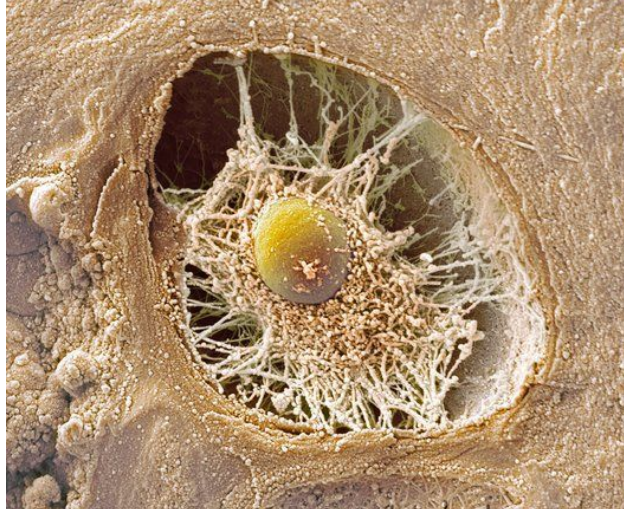
Los macrófagos son unas células del sistema inmunitario, que se localizan en los tejidos procedentes de la emigración desde la sangre a partir de un tipo de leucocito llamado monocito. La palabra macrófago procede del griego y significa gran comedor.

La reabsorción osteoclástica como se muestra en la figura 1 y 2, depende de una serie de factores reguladores externos como la hormona paratiroidea, la 1,25-dihidroxitamina D3 y la calcitonina. Otros factores que afectan la funcionalidad de los osteoclastos son los glucocorticoides y las prostaglandinas.



<http://isanidad.com/wp-content/uploads/2018/09/resorcion-osea.jpg>

Figura 1: Mecanismo de la reabsorción ósea



<https://i.pinimg.com/originals/02/a3/31/02a331caac7917843ecd7a803095c28f.jpg>

Figura 2: Fotografía microscópica de reabsorción ósea

Una vez concluida la reabsorción ósea, los osteoclastos mueren por apoptosis, muerte celular programada que se conoce también como “suicidio celular”. Cuando una célula muere por apoptosis, empaqueta su contenido, lo que evita que se produzca la respuesta inflamatoria característica de la muerte accidental o necrosis. En lugar de incrementar su volumen hasta reventar y, por tanto, derramar su contenido, posiblemente dañino, hacia el espacio intercelular, las células en proceso de apoptosis y sus núcleos se encogen, y con frecuencia se fragmentan. De esta manera, pueden ser eficientemente englobadas vía fagocitosis y consecuentemente sus componentes son reutilizados por macrófagos o por células del tejido adyacente.

Osteoblastos

Los osteoblastos son las células responsables de la formación y organización de la matriz extracelular del hueso y de su posterior mineralización. Además, liberan algunos factores que son probablemente mediadores de la reabsorción ósea.

Son células cuboides que forman una capa en las superficies de los huesos en crecimiento, o como en el caso de la osificación intramembranosa, rodean áreas de osificación, como se muestra en la figura 3. Parte de su membrana se encuentra en contacto con el borde osteide, llamándose así el área donde está teniendo lugar la calcificación. Como otras células que fabrican activamente proteínas, los osteoblastos tienen abundante retículo endoplásmico rugoso y un área de Golgi muy desarrollada. Se reconocen fácilmente vesículas de pinocitosis cerca de la membrana responsables de la secreción del colágeno.

El principal producto de los osteoblastos maduros es el colágeno de tipo I que constituye el 90 % de las proteínas del hueso. Pero, además, producen otras proteínas como la osteocalcina y las proteínas Gla matriciales, y glicoproteínas fosforiladas incluyendo las sialoproteínas I y II, la osteopontina y la osteonectina. Las principales proteínas con actividad enzimática producidas por los osteoblastos son la fosfatasa alcalina y la colagenasa.

Otra función de los osteoblastos es segregar determinadas sustancias que les permiten comunicarse con otras células, como por ejemplo el RANK-ligando (RANKL), que activa la función de osteoclastos precursores; osteonectina y osteocalcina, para la mineralización ósea; osteopontina, para sellar la zona donde actúa el osteoclasto; sialoproteína ósea, une osteoblastos y osteocitos a la matriz extracelular; y M-CSF, factor estimulante de colonias de macrófagos. Además, poseen receptores de hormonas, vitaminas y citocinas, como la vitamina D, el estrógeno o la Hormona Paratiroidea (PTH).

Cuando el osteoblasto entra en un estado de inactividad le puede suceder tres cosas: que la matriz ósea lo vaya envolviendo, quedando atrapado en ella y

convirtiéndose en osteocitos; que permanezca sobre la superficie ósea, diferenciándose en una célula de borde y que sufra apoptosis.



<https://i.pinimg.com/originals/0f/8b/57/0f8b57475384ff624e5fc24ce4c09977.jpg>

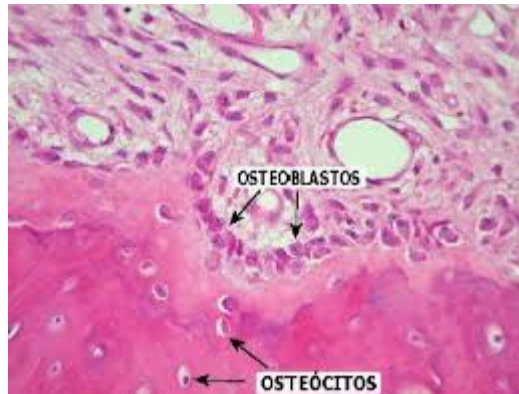
Figura 3: Fotografía microscópica de un osteoblasto

Osteocitos

Son células óseas maduras derivadas de los osteoblastos que constituyen la mayor parte del tejido óseo. Se encuentran en hueso completamente formado ya que residen en lagunas en el interior de la matriz ósea mineralizada. Al igual que los osteoblastos han perdido la capacidad de dividirse. Los osteocitos no segregan materiales de la matriz ósea y su función es la mantener las actividades celulares del tejido óseo como el intercambio de nutrientes y productos de desecho.

Su forma se adapta al de la laguna y emiten prolongaciones digitiformes largas que se extienden por los canalículos de la matriz ósea y esto los pone en contacto con otros osteocitos. En esas zonas de contacto las membranas forman unnexo que permite el intercambio de iones, moléculas pequeñas y hormonas, como se muestra en la Figura 4. Son similares a los osteoblastos, pero menos activos y por lo tanto

su retículo endoplásmico y aparato de Golgi esta menos desarrollado. Su función es seguir sintetizando los componentes necesarios para el mantenimiento de la matriz que los rodea. Están ampliamente relacionados con la mecanotransducción, proceso en el que reaccionan a la tensión ejercida liberando cAMP (monofosfato de adenosina cíclico), osteocalcina y somatomedinas lo que induce a la adición de osteoblastos para la remodelación del hueso.



https://www.edu.xunta.gal/centros/fiesbeade/aulavirtual2/pluginfile.php/2758/mod_resource/content/0/TEJIDO_OSEO_PARA_COLGAR.pdf

Figura 4: Fotografía histopatológica 40x de zona de osteocitos

Células de borde

Las células de borde, denominadas por los anglosajones "bone lining cells", provienen de osteoblastos que al terminado su actividad de secreción de osteoide y a diferencia de los osteocitos, no quedan encerradas dentro de la matriz ósea, sino que se sitúan sobre su superficie cubriéndola casi por completo. Son células planas y muy delgadas similares a las células endoteliales.

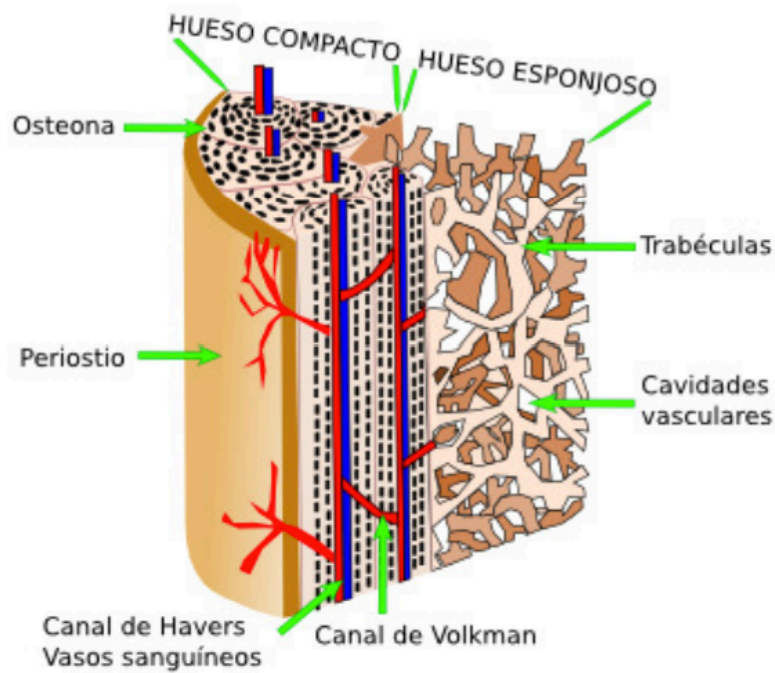
Tienen un papel crucial en la homeostasis del calcio, transfiriéndolo de la matriz ósea a la médula si la concentración en sangre desciende. Protegen la matriz ósea de diversos agentes químicos presentes en la sangre que pueden disolver el mineral.

Mantienen la comunicación con los osteocitos por medio de las prolongaciones de estos últimos y tienen receptores de hormonas (estrógeno, PTH) y otros “mensajeros químicos”, que podrían iniciar la remodelación, si la señal recibida de los osteocitos así lo determina.

Tipos de tejido óseo

Hueso cortical o compacto

El hueso cortical tiene una baja porosidad, entre 0.05 % y 0.1 % y constituye el 80 % del esqueleto humano. Constituye la mayor parte de la diáfisis de los huesos largos, así como de la parte externa de todos los huesos del cuerpo, a modo de corteza, de ahí su nombre. El hueso compacto constituye una protección y un soporte. Tiene una estructura de láminas o anillos concéntricos alrededor de canales centrales llamados canales de Havers que se extienden longitudinalmente. Los canales de Havers están conectados con otros canales llamados canales de Volkmann que perforan el periostio. Ambos canales son utilizados por los vasos sanguíneos, linfáticos y nervios para extenderse por el hueso. Entre las láminas concéntricas de matriz mineralizada hay pequeños orificios o lagunas donde se encuentran los osteocitos. Para que estas células puedan intercambiar nutrientes con el líquido intersticial, cada laguna dispone de una serie de canalículos por donde se extienden prolongaciones de los osteocitos. Los canalículos están conectados entre sí y, eventualmente a los canales de Havers, como se muestra en la figura 5.



<http://bibing.us.es/proyectos/abreproy/4640/fichero/Volumen+1%252FCap%C3%ADtulo+3.+Biolog%C3%ADa+%C3%93sea.pdf>

Figura 5: Tejido óseo

El conjunto de un canal central, las láminas concéntricas que lo rodean y las lagunas, canalículos y osteocitos en ellas incluidos recibe el nombre de osteón o sistema de Havers. Las restantes láminas entre osteones se llaman láminas intersticiales

Hueso trabecular o esponjoso

El hueso trabecular tiene una porosidad entre 0.75 % y 0.95 % y es el principal constituyente de las epífisis de los huesos largos y del interior de la mayor parte de los huesos.

A diferencia del hueso compacto, el hueso esponjoso no contiene osteones, sino que las láminas intersticiales están dispuestas de forma irregular formando unos tabiques o placas llamadas trabéculas. Estos tabiques forman una estructura esponjosa dejando huecos que están llenos de la médula ósea roja. Dentro de las trabéculas están los osteocitos que yacen en sus lagunas con canalículos que irradian desde las mismas. En este caso, los vasos sanguíneos penetran directamente en el hueso esponjoso y permiten el intercambio de nutrientes con los osteocitos.

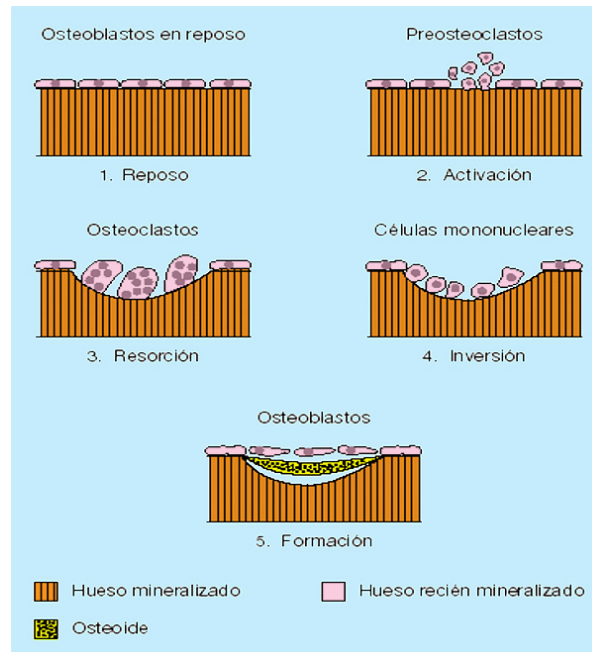
Remodelación ósea

El hueso, centrándonos tan sólo en su carácter estructural, posee la capacidad de adaptarse a las influencias mecánicas a las que se encuentra sometido, variando tanto su microestructura interna como su forma externa. El estudio detallado de este fenómeno denominado remodelación es esencial para comprender y predecir los cambios inducidos por alteraciones funcionales o por la implantación de prótesis. La remodelación es un complicado proceso biológico en el que factores hormonales, junto a variaciones de la presión local sobre las membranas celulares activan o inhiben la formación o desaparición de nuevo tejido.

Remodelación ósea interna

En el adulto, cerca de un 8 % del tejido óseo es renovado anualmente. Esta cifra es superior en el joven e inferior en el anciano. El remodelado óseo se lleva a cabo mediante la acción sucesiva, llamado acoplamiento de osteoclastos y osteoblastos

sobre una misma superficie ósea. Cada ciclo completo de remodelado consta de seis fases: activación, reabsorción, inversión, formación, mineralización y fin de la adaptación, como se muestra en la figura 6.



<http://bibing.us.es/proyectos/abreproy/4640/fichero/Volumen+1%252FCap%C3%ADtulo+3.+Biolog%C3%ADa+%C3%93sea.pdf>

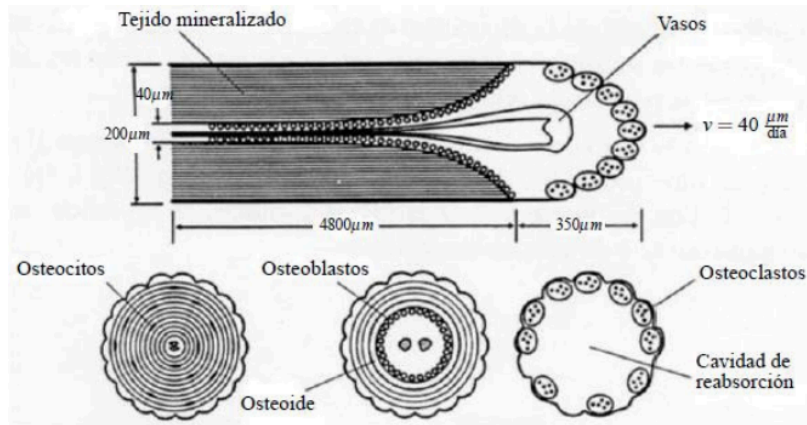
Figura 6: Fases de la remodelación ósea interna

Fases de la remodelación ósea interna

En el entramado óseo se generan ciertas señales bioquímicas que se transmiten a través de los osteocitos hasta las células de borde. Según la “teoría inhibitoria” de Martin (60), la cual explica como los osteoblastos son los encargados de indicar a las osteoclastos donde y cuando reabsorber la matriz extracelular; esa señal inhibe la remodelación, pero si las células de borde dejan de sentirla en algún momento, ponen en marcha los mecanismos necesarios para corregir la anomalía. La misión de mantenimiento del hueso que llevan a cabo los osteocitos es desempeñada por

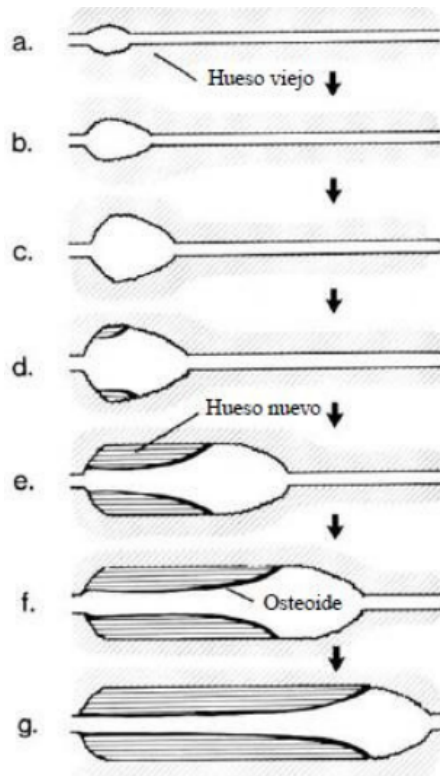
estos de una forma muy particular, actuando como sensores de la carga mecánica y transmisores de la señal hasta las células de borde. Hay que recordar que los osteocitos son osteoblastos que han quedado atrapados dentro de la matriz ósea, ocupando las lagunas y los canalículos. Estas lagunas y canalículos se conectan entre sí, circulando por ellos los nutrientes que provienen del torrente sanguíneo. En este flujo tiene un papel fundamental la carga mecánica. Dicha carga provoca deformaciones que ensanchan unos canalículos y estrechan otros, creando una diferencia de presión que origina el referido flujo. Si el flujo se interrumpe en alguna zona, bien por ausencia de carga (desuso), o por las grietas que se puedan haber acumulado por la actividad diaria, los osteocitos dejan de sentir los esfuerzos tangenciales y dejan de transmitir la señal inhibitoria que no llega a las células de borde. La activación es el proceso más importante de toda la secuencia.

En la fase de reabsorción, las células de borde cambian su forma aplanada, se encogen ligeramente y aumentan su espesor, hacia una forma más compacta, dejando de cubrir la superficie ósea para que en ella actúen los osteoclastos. Un grupo de osteoclastos se diferencia a partir de sus precursores y erosiona una superficie ósea dando lugar a imágenes en sacabocados conocidas como lagunas de Howship (John Howship, 1781-1841), en el hueso trabecular y un túnel de sección aproximadamente circular en el hueso cortical. (Figura 7 y 8) Los osteoclastos avanzan reabsorbiendo el hueso antiguo y haciendo la laguna o el túnel cada vez más grandes. Una vez finalizada la reabsorción los osteoclastos son eliminados por apoptosis.



<http://bibing.us.es/proyectos/abreproy/4640/fichero/Volumen+1%252FCap%C3%ADtulo+3.+Biolog%C3%ADa+%C3%93sea.pdf>

Figura 7: Esquema de una BMU de hueso cortical, secciones de formación de canal de Havers.

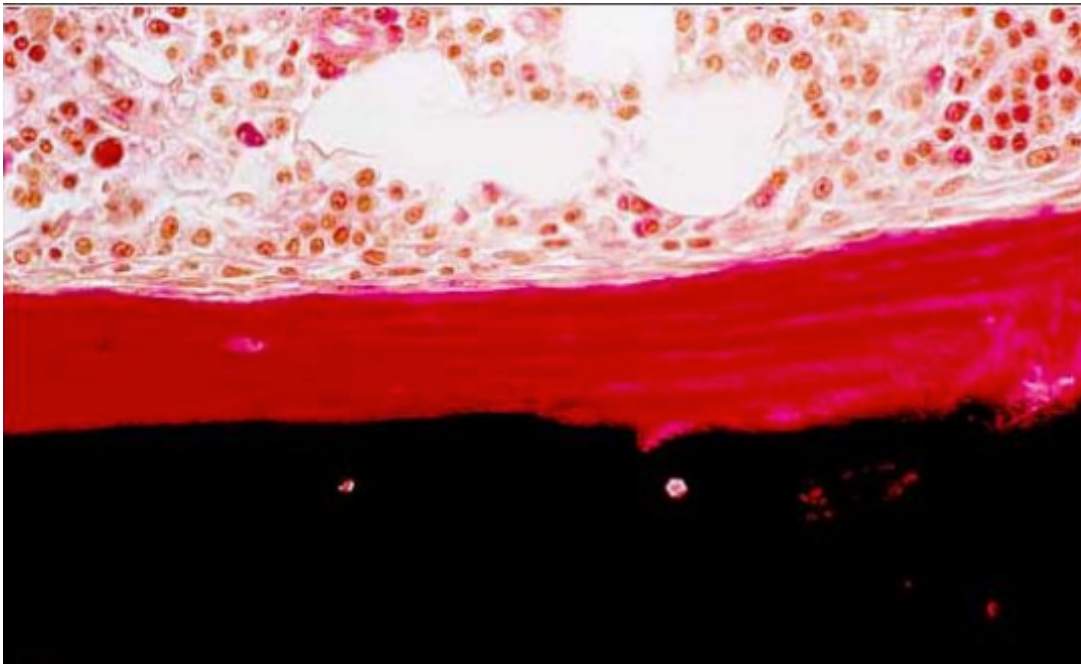


<http://bibing.us.es/proyectos/abreproy/4640/fichero/Volumen+1%252FCap%C3%ADtulo+3.+Biolog%C3%ADa+%C3%93sea.pdf>

Figura 8: Esquema de la progresión de hueso cortical

La fase de reposo o inversión es un periodo de aparente inactividad. En el ser humano dura unos 30 días y es la transición entre la actividad de los osteoclastos y los osteoblastos.

Durante la fase de formación un grupo de osteoblastos se diferencia a partir de sus precursores y rellena con hueso nuevo la zona excavada por los osteoclastos. Los osteoblastos depositan en primer lugar matriz ósea no mineralizada que forma una capa de unas 10 micras de espesor denominada ribete de osteoide como se muestra en la figura 9.



<http://bibing.us.es/proyectos/abreproy/4640/fichero/Volumen+1%252FCap%C3%ADtulo+3.+Biolog%C3%ADa+%C3%93sea.pdf>

Figura 9: Ribete osteoide (rojo) sobre hueso mineralizado (negro)

Entre el depósito de osteoide y su mineralización existe un tiempo de demora de unos 10 a 20 días (Mineralization Lag Time). Durante este periodo la matriz ósea sufre cambios en su composición y estructura que la hacen apta para el depósito de mineral (maduración de la matriz).

La mineralización se inicia en la interfase entre el osteoide y el hueso mineralizado preexistente y avanza hacia la superficie a lo largo de un plano de barrido de 2 a 3 micras de espesor. Este plano, integrado en parte por mineral amorfo, se denomina frente de mineralización. A medida que este frente se desplaza va dejando tras de sí matriz ósea mineralizada en forma de cristales de hidroxapatita. La mineralización es muy rápida al principio, haciéndose más lenta conforme el tejido se va saturando de mineral.

Una vez completado el depósito de hueso, dentro de la matriz ósea han quedado atrapados algunos osteoblastos, que se diferencian en osteocitos, mientras que otros quedan sobre la superficie ósea cuando dejan de depositar osteoide y se convierten en células de borde.

El conjunto de osteoclastos y osteoblastos que de manera coordinada actúan en una superficie ósea durante un ciclo de remodelado recibe el nombre de Unidad Multicelular Básica por sus siglas en inglés Basic Multicellular Unit (BMU). Las BMU se activan de manera asincrónica, por lo que mientras unos ciclos de remodelado se hallan en fase de reabsorción, otros se encuentran en fase de reposo o de formación. El nuevo segmento de tejido óseo que resulta de la acción de cada BMU se denomina Unidad Estructural Ósea (Bone Structural Unit: BSU). El límite entre el hueso preexistente y la nueva BSU es identificable morfológicamente como una línea ondulada y recibe el nombre de superficie de inversión o de cemento.

En la remodelación del hueso compacto los osteoclastos, partiendo de un canal de Havers o de Volkmann, excavan un túnel de sección circular. Por esta razón las BSU corticales, llamadas también osteonas, tienen forma cilíndrica. En la remodelación del hueso esponjoso los osteoclastos labran, en la superficie de las trabéculas, excavaciones poco profundas y de base ancha. Por esta razón las BSU trabeculares llamadas también paquetes trabeculares tienen forma de lente plano-convexa.

Se denomina recambio óseo (bone turnover) al volumen total de hueso que es renovado por unidad de tiempo mediante el remodelado. El recambio óseo es directamente proporcional al número de ciclos de remodelado en curso o lo que es

lo mismo, al número de BMU activas. La diferencia entre el volumen de hueso formado y el de hueso reabsorbido, por unidad de tiempo, se denomina balance óseo. Si la reabsorción y la formación son idénticas, el balance es igual a cero y el volumen total de hueso (masa ósea) no variará en función del tiempo. Si la formación y la reabsorción no son iguales, la masa ósea se modificará en sentido positivo o negativo. El balance óseo corresponde a la suma aritmética del hueso ganado o perdido en cada ciclo de remodelado. Así pues, una vez instaurado un balance positivo o negativo la velocidad a la que se perderá o ganará masa ósea será directamente proporcional al número de BMU activas. La máxima masa ósea se alcanza a los 30 años de edad y depende de factores genéticos (gen del receptor de la vitamina D) y ambientales (ingesta de calcio, ejercicio físico). De los 30 a los 40 años el balance óseo es igual a cero y la masa ósea permanece estable. A partir de los 40 años se instaura un balance negativo y la masa ósea disminuye de manera progresiva. En el hombre, la pérdida se realiza a una velocidad constante (0,5 % anual) mientras que en la mujer se acelera durante los años de la menopausia. Esta pérdida "fisiológica" de masa ósea determina que al inicio de la octava década los hombres hayan disminuido su masa ósea en un 20 % y las mujeres en un 30 %.

El remodelado óseo está sometido a un control sistémico (hormonas) y a un control local (factores locales). Los mecanismos de control de acción sistémica regulan el ritmo de activación de las BMU y la actividad funcional de las células que las integran. Son especialmente importantes la hormona paratiroidea y la vitamina D, pero intervienen también las hormonas tiroideas, los esteroides sexuales, los glucocorticoides, la insulina y la hormona del crecimiento. La calcitonina, aunque in vitro es capaz de modular la función de las células óseas parece que in vivo carece de importancia fisiológica.

Algunas de estas hormonas tienen una acción directa sobre las células óseas; otras actúan de manera indirecta modulando la síntesis o la actividad de factores locales. El control local del remodelado óseo se lleva a cabo a través de una serie de factores de crecimiento (insulínico, transformantes de la familia β , fibroblásticos, derivados de las plaquetas) y citocinas (Interleucina (IL)-1, IL-6, IL-11, factor de necrosis

tumoral, factores estimuladores de colonias) de acción autócrina o parácrina. Estos factores locales son producidos por las células óseas y las células medulares adyacentes (células hematopoyéticas, linfocitos, macrófagos). Los factores locales intervienen en el control de la actividad funcional de las células de las BMU y son clave para el acoplamiento entre osteoclastos y osteoblastos. Las células de linaje osteoblástico (células de borde) a través de la producción de factores locales (IL-6, IL-11) son capaces de activar a los osteoclastos y de esta manera contribuir al inicio de los ciclos de remodelado. A su vez, ciertos factores liberados por los osteoclastos o por la matriz ósea bajo la acción de estas células son capaces de activar a los osteoblastos. Es probable que este fenómeno constituya el sustrato molecular para el acoplamiento entre la reabsorción y la formación dentro de los ciclos de remodelado. La mayoría de los datos que poseemos sobre la acción de los factores locales proceden de estudios in vitro por lo que la importancia relativa de cada uno de estos factores in vivo se desconoce.

Remodelación ósea externa

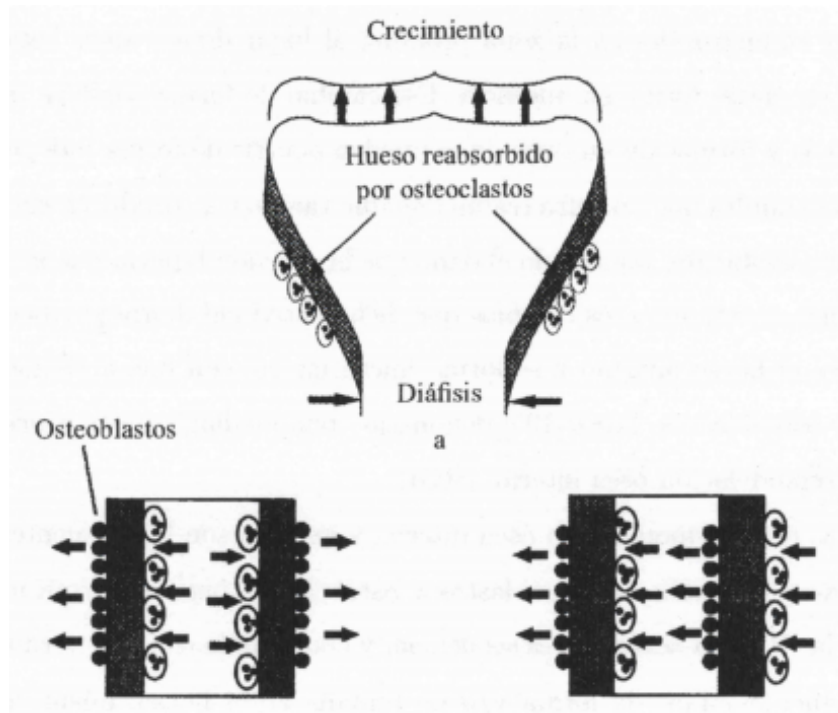
La característica más significativa de la remodelación ósea externa, es quizás la acción independiente de osteoblastos y osteoclastos, de forma que se puede producir reabsorción y formación en diferentes superficies del hueso.

La remodelación ósea externa es necesaria, aunque no requiera de un trauma asociado, dado que el crecimiento longitudinal de los huesos no produce siempre la forma adecuada para cada individuo.

En las metáfisis, el crecimiento óseo se asocia a fenómenos de reabsorción en la superficie externa y de formación en la interna, mientras que, en las diáfisis, ocurre lo contrario. Este proceso permite que los distintos huesos conserven su forma durante el proceso de crecimiento. (Figura 10) Asimismo, el modelado óseo es el mecanismo que permite una renovación constante del esqueleto antes de que cese el crecimiento. Las alteraciones del modelado pueden causar deformidades óseas.

La remodelación ósea externa está programada genéticamente, pero es probable que existan factores mecánicos de carácter local que pueden influir sobre el mismo. En este sentido existen datos experimentales que sugieren que las tensiones y presiones en el periostio son factores que contribuyen a que aparezcan osteoclastos y osteoblastos sobre la superficie externa ⁽³⁾.

El tejido óseo es el único capaz de repararse a sí mismo de manera completa a través de reactivar los procesos que tienen lugar durante su embriogénesis. Cuando de manera brusca, un hueso es sometido a fuerzas que superan su resistencia mecánica aparece una línea de fractura. En primer lugar, en esta zona, se produce un hematoma que es reabsorbido por macrófagos. A continuación, aparecen células formadoras de hueso, procedentes de ambos lados de la línea de fractura. Estas células establecen puentes de tejido óseo inmaduro, sin orientación espacial definida (callo de fractura), que unen entre sí los extremos del hueso fracturado. En una fase posterior este hueso, a través de un proceso de modelado, es sustituido por otro, de tipo laminar, orientado según las líneas de fuerza que actúan sobre la zona. La fatiga mecánica puede causar microfracturas trabeculares que no modifican la morfología externa del hueso. Estas fracturas microscópicas se reparan a través de microcallos de fractura que muestran una dinámica similar a la de los grandes callos.



<http://bibing.us.es/proyectos/abreproy/4640/fichero/Volumen+1%252FCap%C3%ADtulo+3.+Biolog%C3%ADa+%C3%93sea.pdf>

Figura 10: Ejemplos de Remodelación ósea externa

Osteonecrosis por bifosfonatos

Definición:

Los bifosfonatos (BFs) constituyen en la actualidad un grupo de fármacos de la máxima utilidad en el campo de las enfermedades metabólicas óseas. En las últimas décadas se ha confirmado su utilidad en el tratamiento de la enfermedad de Paget, el mieloma, las hipercalcemias tumorales y las osteoporosis. Se van obteniendo diferentes compuestos derivados a la par que su completo potencial terapéutico y mecanismo de acción antirresortivo está siendo estudiado.

Los bifosfonatos son análogos estructurales del pirofosfato, con un carbono, reemplazando el oxígeno central. Son completamente resistentes a la hidrólisis, por lo tanto, se acumulan en la matriz celular. Su molécula tiene dos cadenas laterales: R1 y R2, que varían su estructura dependiendo del producto. La R1 determina la unión a los cristales de hidroxapatita del hueso. La R2 determina las propiedades antirresortivas y puede dividirse en 2 clases: las que contienen o no el nitrógeno. La cadena que contienen nitrógeno aumenta su potencia y probablemente su toxicidad, siendo asociados a la osteonecrosis inducida por bifosfonatos. Los BFs son medicamentos usados para el tratamiento de trastornos óseos como: osteoporosis, enfermedad de Paget y en el control de síntomas y signos de malignidad ósea. ⁽¹⁾

Clasificación de los bifosfonatos (Figura 11)

- No nitrogenados: Etidronato - Clodronato - Tiludronato
- Nitrogenados:
 - 1) Alkyl-amino bifosfonatos - Pamidronato - Alendronato - Ibandronato
 - 2) Heterocíclicos - Risedronato – Zolendronato

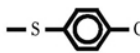

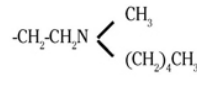

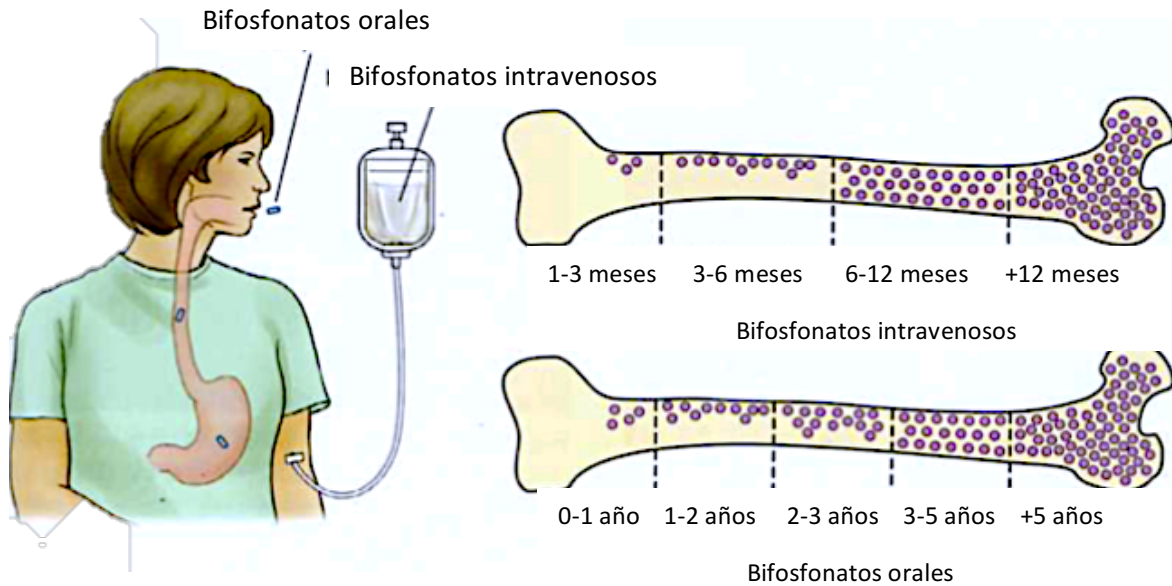
Bisfosfonato	R1	R2
Etidronato	-OH	-CH ₃
Clodronato	-Cl	-Cl
Tiludronato	-H	
Alendronato	-OH	-(CH ₂) ₃ -NH ₂
Risedronato	-OH	
Ibandronato	-OH	
Pamidronato	-OH	-CH ₂ -CH ₂ -NH ₂
Zoledronato	-OH	

Figura 11: Bisfosfonatos

Farmacocinética de los Bisfosfonatos

Los bifosfonatos orales son absorbidos en el intestino delgado y solo 1-10% están disponibles para el hueso, generando un efecto de goteo en la médula ósea y afectando menos a las células precursoras. Por el contrario, los bifosfonatos intravenosos son de absorción inmediata al hueso 30-70 %, el resto es eliminado por los riñones. Existe una relación de absorción de los bifosfonatos intravenosos y orales de 1/0.007, lo que significa que la acumulación y la absorción es 142.8 veces mayor para los bifosfonatos intravenosos que para los bifosfonatos orales en el hueso, y es su acumulación prolongada lo que aumenta su toxicidad osteoclástica.⁽⁸⁾ (Figura 12)



https://encrypted-tbn0.gstatic.com/images?q=tbn:ANd9GcTQQ-qSwOj9cTkGwi7Ek6do_u3llkAm44IMjKIYbzzW2qWDtjghDw

Figura 12: Concentración ósea de bifosfonatos

Mecanismo de acción de los Bifosfonatos

Los bifosfonatos reducen el recambio óseo disminuyendo el número de lugares de remodelado activo donde tiene lugar la resorción excesiva. Cuando empieza la resorción del hueso, el bifosfonato 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 lisosómicos necesarios para llevar a cabo la resorción ósea.

Los bifosfonatos alteran el metabolismo óseo a nivel tisular, celular y molecular. A nivel tisular el efecto principal es disminuir el recambio óseo y diversos marcadores han demostrado una reducción en la resorción ósea. A nivel celular alterando el reclutamiento, adhesión apoptosis y actividad de los osteoblastos. Y por último a nivel molecular, alterando la función osteoclástica mediante la interacción con receptores de superficie o enzimas intracelulares.

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

Bioactividad de los Bifosfonatos

La acción biológica de los BFs es inhibir la resorción ósea por medio del deterioro y la apoptosis de los osteoclastos. Por lo tanto, los beneficios clínicos resultan en la disminución neta del proceso normal de reabsorción ósea. Los BFs orales o intravenosos (IV) se adhieren fácilmente a los cristales minerales de la superficie ósea, y por ende las dosis repetidas se van acumulando en la matriz ósea. La importancia de la estructura química radica en la presencia o no de nitrógeno en las cadenas laterales. Los BFs no nitrogenados, se metabolizan en análogos no hidrosolubles de ATP, que luego se unen a minerales expuestos en el hueso y son absorbidos por los osteoclastos en la reabsorción del hueso. ^(8, 9)

Los análogos de ATP se vuelven citotóxicos a medida que se acumulan estos subproductos, lo que lleva a la disminución de la función mitocondrial induciendo a la apoptosis. De otro lado, los BFs no nitrogenados, aumentan su potencia inhibiendo la enzima farnesil pirofosfato sintasa (FPP) y geranil pirofosfato (GGPP) dos enzimas clave en la vía mevalonato esenciales para la prenilación de proteínas. ⁽¹⁾

La Prenilación de proteínas permite la unión de pequeñas proteínas a la membrana celular y mediante la inhibición de este proceso, los osteoclastos pierden la regulación celular y señalización generándose su apoptosis. El ácido Zoledrónico (Zoledronato), que es un bifosfonato de aplicación venosa, que se constituye como el más potente inhibidor de la reabsorción ósea. ⁽⁸⁾

Utilidad terapéutica de los Bifosfonatos

Los pacientes que consumen BFs, a los cuales nos enfrentamos con mayor frecuencia en la consulta odontológica, son aquellas mujeres con osteoporosis posmenopáusicas. Es importante conocer, que un porcentaje importante de hombres también puede padecer esta patología (30 %) y consumir los BFs. La osteoporosis es una enfermedad esquelética, crónica y progresiva, caracterizada por una resistencia ósea disminuida (en densidad y/o calidad), que predispone a un riesgo aumentado de fractura.

Es prevenible y tratable. El tratamiento contribuye a mejorar la calidad de vida de los pacientes, minimizando la morbi-mortalidad asociada a las fracturas. En el año 2000 se estimaba que había 9 millones de fracturas osteoporóticas.

Los fármacos antirreabsortivos utilizados para el tratamiento de la osteoporosis y otras patologías osteolíticas, consiguen incrementar la resistencia del hueso, preservan su microarquitectura e inducen un balance positivo en la unidad de remodelado.

Se consideran fármacos antirreabsortivos: bifosfonatos, raloxifeno, terapia hormonal sustitutiva (estrógenos), calcitonina, hormona paratiroidea, sales de estroncio, calcio y vitamina D.

Osteonecrosis

La osteonecrosis relacionada a bifosfonatos es una desintegración ósea dramática que afecta a los pacientes tratados con bifosfonatos para enfermedades caracterizadas por la pérdida ósea. Estas enfermedades suelen ser cánceres de metástasis como el mieloma múltiple, así como la osteoporosis.⁽⁴⁾

La osteonecrosis relacionada a bifosfonatos no se entiende completamente, aunque se cree que se debe a un defecto en la remodelación ósea, el proceso

complejo por el cual los osteocitos sensoriales envían señales a los osteoclastos y osteoblastos para reabsorber y formar hueso en respuesta a estímulos. ⁽³¹⁾

Además, la extracción de los dientes y la infección se han relacionado de manera abrumadora con la osteonecrosis por bifosfonatos; Debido a que las células óseas están altamente interconectadas, la importancia de las interacciones multicelulares y la mecanotransducción durante la aparición de estos factores de riesgo no se puede exagerar. Actualmente se dice que los bifosfonatos, la carga mecánica y la inflamación tienen un efecto negativo en la remodelación ósea lo que conlleva al desarrollo de osteonecrosis. ^(6, 7)

Efectos de los bifosfonatos sobre los osteoclastos

Los bifosfonatos actúan sobre los osteoclastos para inhibir la resorción ósea . Previenen la formación de osteoclastos , alteran el fenotipo , prohíben la función y promueven la apoptosis . Forman quelatos con iones de calcio y se unen a hidroxiapatita en el exterior del hueso, lo que provoca la liberación de un factor soluble que evita que las células precursoras se fusionen para formar osteoclastos. ⁽⁵⁾

Los osteoclastos son multicelulares y contienen lo siguiente:

- 1) Bordes ondulados (a los cuales se localizan las proteínas y los ácidos para la degradación del hueso).
- 2) Vesículas intracitoplasmáticas (por lo que los productos de la degradación ósea se transportan intracelularmente).
- 3) Zonas de sellado (estructuras ricas en actina en forma de anillo que rodean los sitios en los que las membranas plasmáticas se adhieren al hueso).

Los bifosfonatos causan un aumento en el tamaño y número de núcleos, interrumpen los bordes ondulados de las células, evitan la formación de vesículas intracitoplásmicas y promueven el desprendimiento de zonas de sellado. Además, los bifosfonatos nitrogenados obstruyen la ruta del mevalonato de la síntesis de colesterol que restringe la enzima, la farnesil difosfato sintasa. Como se describió anteriormente, las GTPasas pequeñas no pueden estar preniladas, y los osteoclastos no pueden descomponer el hueso. ⁽³¹⁾

Pruebas diagnósticas complementarias

Examen radiográfico

Las radiografías siguen siendo estudios de imagen auxiliar de diagnóstico, la ortopantomografía también conocida como radiografía panorámica, hoy en día es la proyección radiográfica más utilizada para un primer examen radiográfico, la ortopantomografía generalmente muestra áreas de radiolucidez (osteólisis) y radiopacidad (osteoesclerosis) mal definidas. También, secuestros óseos, esclerosis o pérdida de la lámina dura y/o ensanchamiento del espacio del ligamento periodontal. Otro tipo de estudio como la Tomografía Computarizada, pueden revelar con mayor claridad el estado de destrucción del hueso cortical buco-lingual, y cuando la lesión es indetectable clínicamente puede ser útil para el diagnóstico de estado temprano de la osteonecrosis. ^(18, 7)

Exámenes de laboratorio

La determinación matutina sin ayuno del telopéptido C-terminal se considera que tiene la mejor correlación con el recambio óseo (CTX test) ⁽³⁴⁾

La determinación sérica del telopeptido C-terminal del colágeno tipo I (CTX) no es predictiva del desarrollo de OMRB a nivel individual, pero puede identificar a aquellos pacientes que se encuentran en zona de riesgo ⁽³⁴⁾:

CTX < 100 pg/ml = riesgo alto.
CTX entre 100 y 150 pg/ml = riesgo moderado.
CTX > 150 pg/ml = riesgo bajo.

Se recomienda la realización de cultivos microbiológicos y antibiograma.

La biopsia ósea solo se hará si se sospecha que la lesión guarda relación directa con la enfermedad (neoplasia) que motivó la utilización IV de los bifosfonatos.

Efectos de los bifosfonatos sobre los osteoblastos y los osteocitos.

Si bien los efectos de los bifosfonatos en los osteoblastos y los osteocitos están mucho menos estudiados, existe evidencia de que ambos contribuyen a la aparición de osteonecrosis: los osteoblastos a través de la mineralización alterada y los osteocitos a través de la mecanotransducción.

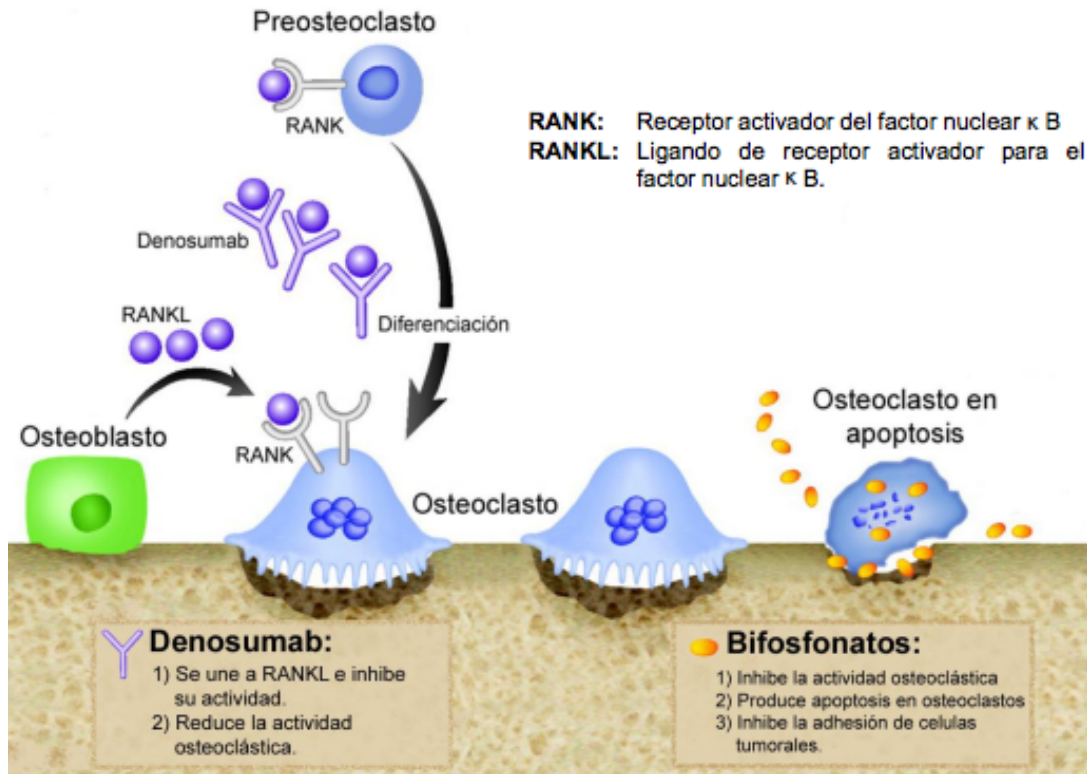
Se ha demostrado que los bifosfonatos administrados en dosis altas ($\geq 10^{-5}$ M) detienen el ciclo celular de los osteoblastos e inducen la apoptosis, lo que reduce la proliferación del linaje de los osteoblastos. Se ha informado que las dosis bajas ($\sim 10^{-9}$ – 10^{-6} M) ejercen efectos positivos sobre los osteoblastos. ^(29, 31)

Es importante destacar que los bifosfonatos promueven la supervivencia de osteocitos requeridos por conexina 43 (Cx43). Sin embargo, es probable que la supervivencia de los osteocitos también sea dependiente de la dosis del bifosfonato, ya que la muerte celular ocurre en concentraciones altas. ⁽⁴⁾

La evidencia infiere que los bifosfonatos obtienen acceso a los osteocitos a través de la red canalicular. Se ha demostrado que los bifosfonatos nitrogenados se dirigen a las lagunas de los osteocitos, específicamente a las paredes de los osteocitos vecinos los cuales recientemente se depositaron. Sin embargo, se desconoce si este proceso es dependiente del tipo de bifosfonato ⁽⁴⁾.

Efectos de los bifosfonatos sobre las propiedades tisulares del hueso.

Además de actuar sobre células individuales, los bifosfonatos pueden alterar significativamente las propiedades tisulares del hueso. Por ejemplo, se ha demostrado que la terapia con bifosfonatos reduce el tamaño y la perfección de los cristales de apatita, lo que puede llevar a características mecánicas comprometidas, como el módulo elástico y la dureza de contacto. Varios estudios sobre las propiedades óseas después del tratamiento con bifosfonatos, incluida la porosidad cortical, la densidad mineral ósea y la densidad de la superficie de la fisura, se han llevado a cabo; Un estudio indicó que la exposición al tratamiento con bifosfonatos afectó los maxilares, pero no la mineralización del tejido. Después de tres meses de exposición, la mineralización promedio del tejido no se modificó, pero los maxilares mostraron una porosidad cortical significativamente menor y un aumento significativo de la densidad ósea en el área en comparación con los controles. Sin embargo, otros estudios reportaron una densidad de la superficie de la fisura significativamente mayor en las regiones alveolares basales de muestras experimentales tratadas con dosis altas de bifosfonatos durante un año, así como necrosis de la matriz que se produce entre uno y tres años de tratamiento con dosis altas. ^(1, 7) (Figura 13)



https://media.springernature.com/full/springer-static/image/art%3A10.1038%2Fs41413-018-0040-9/MediaObjects/41413_2018_40_Figa_HTML.png

Figura 10: Mecanismo acción bifosfonatos

Resorción ósea alveolar.

Los factores que condicionan la relación entre el RANKL y la OPG (osteoprotegerina), (ambos expresados por los osteoblastos) determinan la relación entre el grado de resorción y el de síntesis ósea. Sus patologías extremas serían: por exceso de ligando del RANK, la osteoporosis, y por exceso de OPG la osteopetrosis.

Los odontoclastos son células de la estirpe monocítica similares a los osteoclastos, si bien su tamaño, su zona clara y su número de núcleos suelen ser menores. Son los responsables de la destrucción de las fracciones orgánica e inorgánica de la

parte mineralizada de los tejidos duros de los dientes, tal y como los osteoclastos lo son de las de los huesos.

Aparecen sobre las estructuras mineralizados de los dientes definitivos solamente en condiciones patológicas⁽¹⁰⁾. Actúan como macrófagos específicos, como células inflamatorias especializadas en todo tipo de resorción dentaria. El ritmo de la resorción será rápido si hay contaminación con microorganismos (infección), situación inadecuadamente conocida como «reabsorción inflamatoria». En ausencia de infección el ritmo será lento, como lo es el que se da en condiciones fisiológicas en el hueso, y acorde con la tasa de remodelado óseo anual adecuada a la edad «reabsorción por sustitución».

Los odontoclastos son los macrófagos de los tejidos dentarios duros, no de los blandos. Un factor protector, quizás ligado a la presencia de las células epiteliales residuales de Malassez y/o a la integridad de las capas orgánicas y no mineralizadas de dentinoblastos predentina o de cementoblastos precemento, parece impedir la acción odontoclástica sobre la fracción mineralizada de la dentina, del cemento y del esmalte en los dientes definitivos erupcionados⁽¹⁰⁾. La salud e integridad de la capa de epitelio reducido del esmalte protege la estructura adamantina de los dientes que aún no han erupcionado.

Visto de otra forma, parece haber tres condicionantes primarios para que se estimule la odontoclastogenia y para que los odontoclastos produzcan resorción dentaria (cementitis, dentinitis y/o amelitis):

- 1) La lesión previa de la delgada capa orgánica (centésimas de mm) que recubre y protege las superficies de las estructuras duras (avasculares)
- 2) La inflamación de los tejidos blandos vascularizados vecinos
- 3) La invasión, a través de la zona decapada de los tejidos duros, por los vasos del tejido de granulación neoformado en los tejidos blandos contiguos inflamados.
- 4)

Sistemas de control de los odontoclastos.

Factores sistémicos: El control sistémico (fisiológico) de los odontoclastos es controvertido. La opinión general es que, a lo largo de la vida, lo que caracteriza al metabolismo de la dentina y del cemento de los dientes definitivos maduros son los procesos de aposición. Al contrario que el hueso, los tejidos dentarios no precisan de su renovación periódica para evitar la fatiga por acumulación de tensiones.

No obstante, algunos autores consideran que los odontoblastos podrían actuar en determinadas circunstancias como odontoclastos destruyendo parcialmente la dentina. Para estos autores la resorción y la aposición se producirían durante toda la vida asegurando la renovación y la remodelación de la dentina. Este mecanismo podría contribuir al mantenimiento del nivel normal del calcio, sobre todo en estados graves de hipocalcemia. La detección de abundante dentina interglobular en personas con serias deficiencias de calcio constituye una clara evidencia de lo arriba indicado. Sin embargo, otros autores reafirman que la dentina normal solo efectúa procesos de aposición, a diferencia del tejido óseo que en iguales condiciones puede realizar además de la aposición, procesos de reabsorción y de neoformación⁽¹⁰⁾.

Parece que, en el diente adulto maduro, los odontoclastos tienen una vinculación sensiblemente más limitada a las influencias sistémicas endocrinas que la que evidentemente tienen los osteoclastos.

Factores locales: Los odontoclastos obedecen de forma manifiesta a los factores del entorno inflamatorio inmediato, citocinas pro-inflamatorias, y a algunas alteraciones genéticas relacionadas con el cromosoma 18.

El sistema RANK-RANKL-OPG en relación con el diente y con el periodonto. En las resorciones de los tejidos dentarios mineralizados y en las del hueso periodontal, se han apreciado mecanismos de acción del sistema RANK-RANKL-OPG similares a los de la fisiopatología ósea general comentados anteriormente. (Figura 14)

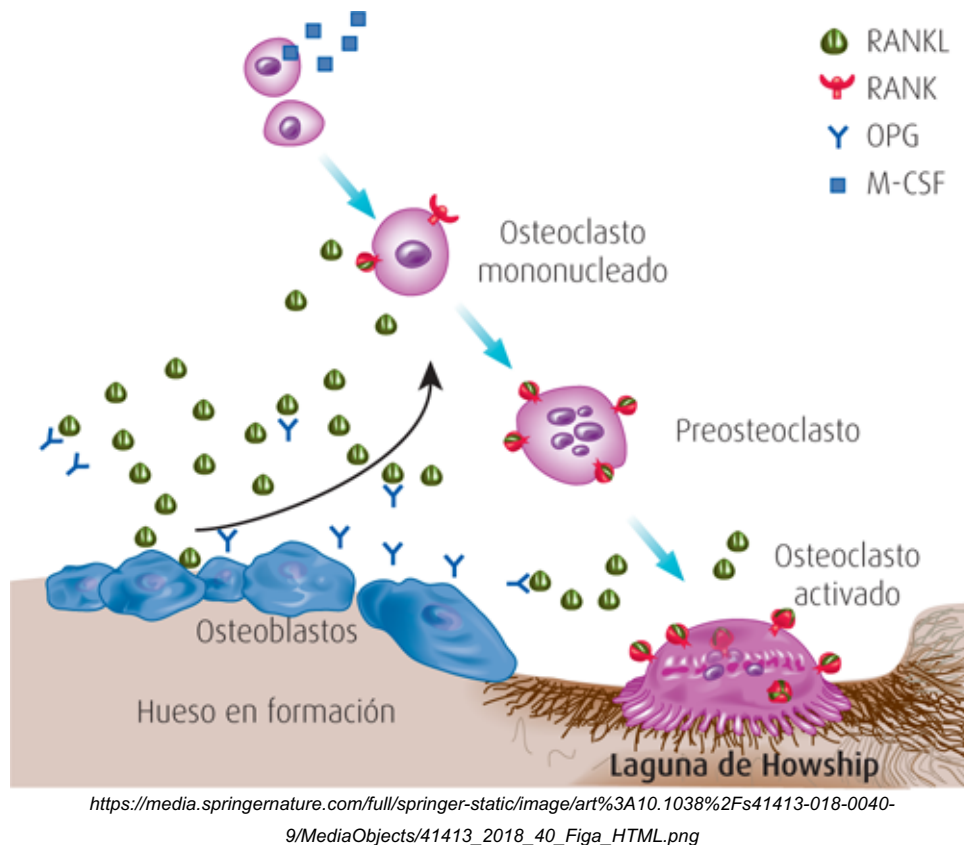


Figura 14: Mecanismo de acción del sistema RANK-RANKL-OPG

Varios autores⁽⁴³⁾, Teng, Y.T. et.al consideran, que la expresión de RANKL por los linfocitos T, estimulados por las bacterias, es un factor importante en el reclutamiento de los osteoclastos que destruyen el hueso alveolar en las periodontitis. Se ha observado factor RANKL en los fibroblastos del ligamento periodontal y de la encía, así como en los odontoblastos y otras células pulpares, mientras que el RANK se ha localizado en los osteoclastos y odontoclastos alveolares. También se ha demostrado la presencia del factor inhibidor OPG. Están relacionadas con esto las observaciones del establecimiento de contactos directos entre los odontoclastos y los fibroblastos o cementoblastos en los dientes temporales, lo que quizás facilite la interacción de estos factores. Igualmente se asume la estimulación biomecánica del sistema RANK/RANKL en los movimientos dentarios ortodónticos; se ha observado que las células estiradas del ligamento

periodontal expresan más RANKL. La presencia del sistema RANK/RANKL en la cavidad pulpar de los dientes temporales humanos indica que también se producen diferenciaciones de los odontoclastos de forma local en la pulpa. Los datos de estudios recientes, realizados en pacientes en tratamiento ortodóntico con una predisposición genética hacia las reabsorciones radiculares externas, hacen sospechar que hay una relación con el gen de RANK en el cromosoma 18. También parece que intervienen en la patogenia de las reabsorciones dentarias inflamatorias; las endotoxinas liberadas por el *porphyromona gingivalis*, parece que inducen la formación de osteoclastos sí disponen del suficiente RANKL. En las periodontitis graves, el RANKL parece ser un elemento de unión entre la inflamación y la pérdida de hueso, ya que los macrófagos y los linfocitos son una fuente de sobre-expresión del RANKL.

Al margen de la notable aportación al esclarecimiento de la patogenia de las resorciones, los autores citados coinciden en las grandes expectativas que estos conocimientos pueden aportar al tratamiento futuro de las resorciones dentarias y periodontales con fármacos inhibidores del RANKL, potenciadores de la OPG, bloqueadores de los receptores de adhesión, modificadores de las integrinas, etc.

Se cree que todas las resorciones dentarias y óseas patológicas de causa local cursan en el marco patogénico de la inflamación. Las causas (las etiologías) de las resorciones dentarias, conocidas o desconocidas, son múltiples. La génesis y la evolución (la patogenia) de las resorciones, pese a su aún limitado conocimiento, parece única: la inflamación-reparación. Los datos citados refuerzan la idea de que todas las resorciones dentarias patológicas de causa local son, en esencia, fenómenos inflamatorio-reparativos asentados en sus estructuras mineralizadas.

Si esto es así, sería incorrecto tildar como “inflamatoria” solo a una de las formas de resorción dentaria, dado que todos los tipos de resorciones, tanto periodontógenas como endodontógenas, compartirían ese marco patogénico. En este contexto quizás fuera mejor etiquetar a la forma «inflamatoria» de Andreasen como resorción en fase aguda, en fase catabólica por infección o con infiltrado inflamatorio presente.

La reparación de los tejidos perdidos, la inflamación y la reparación son fases enlazadas de un mismo conjunto; ambas son fenómenos dinámicos con periodos de actividad y de reposo, consecutivos o simultáneos. La primera demanda para que la reparación se produzca es la desaparición local del o de los agentes agresores. Una vez vencida la agresión y eliminada la fracción tisular dañada no viable, la inflamación cede y sobreviene la reparación del daño causado en esa zona. Cuando la agresión persiste y actúa como un factor de mantenimiento, lo habitual es que la destrucción y la reparación se simultaneen en zonas diferentes de un mismo espécimen⁽⁴³⁾. Cuando se logra erradicar en su totalidad la(s) causa(s) que actúan como factores desencadenantes y de mantenimiento, la inflamación remite y el organismo repara el daño. Esto es válido tanto para los tejidos blandos como para los duros y supone el fundamento del tratamiento etiológico.

La reparación puede darse con tejidos iguales y con disposición semejante a los perdidos (por regeneración parcial o total), con tejido conjuntivo no especializado (por reparación conectiva) o con conectivo diferenciado, pero en un sentido distinto a los tejidos perdidos (por metaplasia).

La reparación del daño causado en el diente y en su entorno por el agente agresor y por el componente de autoagresión de la propia inflamación (la resorción dentaria y la periodontal), también está a cargo de células blásticas derivadas de células primarias pluripotenciales. La diferenciación hacia células de uno u otro tipo de tejido posiblemente esté ligada a la magnitud del daño tisular, a la cantidad y grado de proximidad de las fuentes celulares, y a la demanda generada en cada momento a través de la interacción de estímulos fisicoquímicos, factores de crecimiento como los derivados de las plaquetas (PDGF), el epitelial (EGF), el fibroblástico (FGF), el insulínico (IGF) o el transformador del crecimiento beta (TGF) y mediadores biomoleculares específicos finales que incluyen la mayor presencia local de OPG que de RANKL.

Algunos autores opinan que la interacción entre el estrés mecánico y el sistema EGF y su receptor, incidiría en la diferenciación de las células madre perivasculares periodontales hacia fibroblastos, osteoblastos o cementoblastos ⁽¹⁰⁾.

Posiblemente sea un exceso local de OPG, el factor final que justifica el proceso de mineralización de la pulpa y la obliteración del espacio pulpar con osteoide metaplásico. Tal situación puede darse cuando los fibroblastos y los dentinoblastos pulpares son sobreexcitados por las citocinas generadas en una pulpitis crónica aséptica secundaria, por ejemplo, a un traumatismo moderado.

Factores de riesgo para la osteonecrosis por bifosfonatos.

Esta ocurre cuando la remodelación ósea es inhibida y no es capaz de mantener la homeostasis o respuesta en el sitio de la lesión (Trauma mecánico, Inflamación, infección). El riesgo de osteonecrosis por bifosfonatos es significativamente mayor (95%) para pacientes que reciben bifosfonatos intravenoso, por el contrario, es menor para pacientes que reciben bifosfonatos orales posiblemente por su baja absorción (menor al 1%) siendo el principal factor de riesgo. ^(5, 8, 9)

Otro factor de riesgo potencial entre otros, es la duración y dosificación del tratamiento, ya que cada año el riesgo de desarrollar osteonecrosis aumenta el 57 %. La acumulación de bifosfonatos altera e inhibe la remodelación ósea, hay disminución del suplemento sanguíneo, lo que conduce a la isquemia, necrosis e infección ósea ⁽¹⁾.

Trauma mecánico

Se ha estimado que las fuerzas de extracción con produciendo trauma promedio son de 10 kg \pm 4 kg que alcanza fuerzas de hasta 32 kg (314 N), existe la hipótesis

de que el tratamiento con bifosfonatos antes de la extracción dental puede prevenir inicialmente la reabsorción ósea dentro de la cavidad resultante, lo que retrasa efectivamente las primeras etapas de cicatrización del alveolo. Se ha demostrado que después de la extracción, los bifosfonatos disminuyen la reabsorción del hueso alveolar interdental y reducen la formación de hueso y la vascularización. Los investigadores sugieren que la extirpación ósea finalmente culminará en necrosis. Por otro lado, la masa ósea requiere estímulos de tensión para su preservación, como tal, se produce reabsorción y las dimensiones mandibulares, tanto verticales como horizontales, disminuyen. ⁽⁴⁾

Trabajos recientes mostraron que después de la extracción dental, el ácido zoledrónico previene la reabsorción ósea por los osteoclastos al reducir la relación RANKL / OPG y la vía RANKL / RANK / OPG e inhibe la mineralización de los osteoblastos al regular a la baja Wnt-3a y la vía canónica Wnt / β -catenina. También informaron que las fuerzas mecánicas en combinación con los bifosfonatos afectan el sistema OPG / RANKL, la osteoclastogénesis y los factores de aposición ósea. ⁽³²⁾

Mostraron que la tensión de tracción aumenta la síntesis y la expresión de OPG, causando una disminución en la activación de los osteoclastos, pero también sugirió que la mineralización ocurre en la ubicación de la tensión durante el movimiento del diente. Se llegó a la conclusión de que, en presencia de un bifosfonato, la tensión de tracción de alta resistencia puede estimular la pérdida ósea a través de la vía OPG / RANKL, mientras que la tensión de tracción de fuerza moderada puede contribuir a la formación de hueso nuevo.

Sin embargo, se concluye que la extracción de dientes no es obligatoria para la manifestación de la enfermedad porque la osteonecrosis también se desarrolló dentro de las áreas infectadas de la cavidad oral. ^(6, 11)

Inflamación

La inflamación asociada con la infección aumenta la susceptibilidad a osteonecrosis por bifosfonatos, en estudios recientes se observaron pacientes diagnosticados y tratados de osteomielitis crónica donde se identificaron lagunas de osteocitos vacías y se descubrieron bacterias y leucocitos polimorfonucleares en espacios medulares. Los espacios de la médula ósea en el hueso peri necrótico mostraron signos de inflamación, incluyendo células inflamatorias y fibrosis de la médula ósea.^(1, 7)

Los autores razonan que los bifosfonatos pueden activar la inflamación. Después de la infusión inicial del fármaco, las células T median una respuesta inmune llamada aguda, debido a que las bifosfonatos nitrogenados inhiben la ruta del mevalonato, provocando producción de interferón- γ seguido de factor de necrosis tumoral α (TNF- α) e interleuquina-1 β (IL-1 β) por macrófagos y monocitos.⁽⁴⁾

La estimulación de TNF- α inicia un aumento de la expresión de la molécula de adhesión intercelular 1 (ICAM-1) por monocitos, que a su vez controla la unión de leucocitos a células endoteliales y migración transendotelial de células mononucleares. Además, se descubrió que la gravedad de la osteonecrosis así como la apoptosis de los osteocitos, y el número de lagunas vacías aumentan con la inflamación de la médula ósea.⁽⁴⁾ Estos osteocitos apoptóticos pueden desencadenar procesos inflamatorios que pueden afectar la remodelación ósea, y especialmente la actividad de los osteoclastos.

Se estima que la proximidad de la inflamación infiltrada al hueso determina su impacto en la remodelación, por ejemplo, cuando el tejido conjuntivo subepitelial está inflamado, se produce gingivitis; Sin embargo, a medida que la inflamación migra más cerca del hueso, se promueve la osteoclastogénesis y se produce la pérdida ósea. En este lugar, la inflamación que provoca la osteoclastogénesis y

la reabsorción también puede provocar el desacoplamiento de los osteoclastos y los osteoblastos, lo que previene la formación de hueso nuevo. ⁽⁴⁾

Estas conclusiones son particularmente interesantes porque parecen sugerir que la inflamación funciona para contrarrestar los efectos de los bifosfonatos en los osteoclastos.

Incidencia

En la literatura a nivel mundial se reporta que el 68,1 % de los casos son exclusivamente en zona mandibular, 27,7 % en zona maxilar y solamente el 4,2 % se presenta simultáneamente en mandíbula y maxilar. Así mismo en como ya mencionado anteriormente en la zona donde más frecuentemente se presenta es en la región retromolar con un 65,5 %. ^(1, 8, 9, 7)

Estatificación y clasificación

La Asociación Americana de Cirugía Oral y Maxilofacial (2009) propone cuatro estadios de clasificación para la osteonecrosis por bifosfonatos

Estadio 0: No hay apariencia de exposición/necrosis del hueso solo se observan pequeñas lesiones osteolíticas en la radiografía.

Estadio 1 Exposición hueso de un cuadrante o menos, sin osteólisis más allá del alveolo-asintomático, no hay presencia de infección.

Estadio 2 Exposición de hueso en dos o más cuadrantes, sin evidencia de osteólisis más allá del alveolo, presencia de infección (dolor-inflamación).

Estadio 3 Extensión de exposición de hueso más allá del alveolo, fractura patológica, fistula subcutánea. ⁽¹⁾

Cuidados preventivos antes/durante la administración de Bifosfonatos

(Tabla 1)

Los procedimientos preventivos son de gran importancia para reducir el riesgo de desarrollar una osteonecrosis inducida por bifosfonatos. Una vez el paciente es informado del tratamiento con bifosfonatos, éste debe ser remitido a valoración y tratamiento odontológico. ^(11, 13, 12, 20, 13, 28) (Tabla 1)

Antes de la Administración de BFs	Durante la administración de BFs
1. Examen radiográfico (panorámica y periapical completo)	1. Examen radiográfico (panorámica y periapical completo)
2. Eliminar focos infecciosos para prevenir procedimientos en un futuro cercano: Exodoncias, Cirugías periodontales, Endodoncia, Control de caries, Prótesis (eliminar áreas donde está produciendo mayor presión o fricción)	2. Instrucción y motivación en higiene oral.
3. Proceso Cicatrización de 1 mes 4	3. Control de la caries –restauraciones
4. Instrucción y motivación en higiene oral.	4. Tratamiento endodóntico no quirúrgico si es necesario.
5. Para pacientes con cáncer, la terapia antibiótica profiláctica es necesaria.	5. Si los dientes no son restaurables por caries el tratamiento endodóntico no quirúrgico y amputación de la corona es la mejor opción
6. Controles periódicos.	6. Si el órgano dentario presenta movilidad grado 1 y 2 se debe realizar ferulización. 6. Si el órgano dentario presenta movilidad grado 1 y 2 se debe realizar ferulización.
7. Los bifosfonatos deben iniciar una vez terminado el tratamiento odontológico completo	7. Si el nivel de movilidad de un órgano dentario es mayor a 3, existe una alta posibilidad de que se presente una infección secundaria y así desencadenando tejido de granulación y posteriormente osteonecrosis. En este caso la exodoncia y terapia antibiótica es el único recurso.

Tratamiento auxiliar

Terapia con Oxígeno Hiperbárico

Medicina Hiperbárica se considera como rama de la medicina que se encarga del estudio del comportamiento de los gases en el cuerpo humano a presiones atmosféricas elevadas, así como del estudio de ciertas enfermedades tratables en base a la administración sistemática de gases comprimidos por vía respiratoria.

La Oxigenación Hiperbárica (OHB) es una modalidad terapéutica no invasiva en la cual el paciente respira oxígeno puro en el interior de una cámara de acero herméticamente cerrada, a presión atmosférica mayor a la ambiental (cámara hiperbárica). Existen solo dos efectos básicos que describen el mecanismo de acción de la OHB en el cuerpo humano, los cuales son:

El efecto mecánico volumétrico, producido por la presión aumentada a la cual se somete el organismo. Dicho efecto es de fundamental importancia en la reducción del tamaño de las burbujas de gas que pueden contener los tejidos corporales como consecuencia de un accidente de buceo o iatrogenia médica (embolismo gaseoso en las intervenciones quirúrgicas u otros procedimientos terapéuticos invasivos), o el producido por bacterias anaerobias.

El segundo efecto es solumétrico, debido al incremento de la presión parcial de oxígeno en los tejidos, siendo este multifacético, ya que a las presiones atmosféricas manejadas en este tratamiento el oxígeno se comporta como un fármaco con indicaciones específicas y posibles efectos adversos.

La oxigenación hiperbárica (el oxígeno administrado en presiones atmosféricas elevadas) produce varios efectos terapéuticos, provee de soporte inmediato de O₂ a los tejidos pobremente perfundidos, en áreas comprometidas y/o de bajo riesgo sanguíneo. Lo cual sirve para mantener el tejido y los órganos viables, mientras se toman medidas correctivas, implementando el flujo de sangre necesario (mejoramiento del shock, de la perfusión tisular, acidosis metabólica, etc.).

Dentro de los más importantes y estudiados son los siguientes:

- 1.-Revierte el estado hipóxico, recuperando la producción de energía de la célula.
- 2.-Influye sobre la contracción - dilatación de los vasos sanguíneos.
- 3.-Reduce el edema.
- 4.-Aumenta la tolerancia de la isquemia por el cerebro, disminuye la presión endocraneana.
- 5.-Reduce la frecuencia cardiaca en un 10-15 %.
- 6.-Aumenta la diuresis.
- 7.-Controla infecciones inhibiendo las bacterias anaerobias.
- 8.-Interfiere en el proceso de algunas enfermedades microbianas (mionecrosis crostidial) suprimiendo la producción de toxinas por dichos gérmenes.
- 9.-Acelera la fagocitosis.
- 10.-Produce efecto hipoglucemiante por susceptibilidad de la insulina.
- 11.-Potencialisa la acción de algunos antibióticos: aminoglucósidos, cefalosporinas, etc.
- 12.-Modifica la farmacocinética y farmacodinamia de algunos medicamentos: diuréticos antiarrítmicos, beta-bloqueadores, e hipoglicemiantes, etc.
- 13.-Modificación de la oxigenación hiperbárica por algunos fármacos.
- 14.-Desbloquea al a hemoglobina, mioglobina y citocromo oxidasa inactivadas por el monóxido de carbono.
- 15.-Modifica la respuesta inmune del organismo.
- 16.-Modifica el efecto de los factores de crecimiento y citoquinas mediante la regulación de sus niveles o de los receptores celulares para estas sustancias.
- 17.-Aumenta la producción de colágeno y elastina de buena calidad.
- 18.-Promueve la proliferación celular.
- 19.-Estimula la neovascularización.
- 20.-Modula la producción de óxido nítrico.

- 21.-Aumenta la captación de especies reactivas de oxígeno reduciendo la injuria de isquemia reperusión.
- 22.-En protocolos terapéuticos aumenta la actividad del sistema antioxidante del organismo.
- 23.-Inhibe la adhesión de los neutrófilos a los vasos sanguíneos en diferentes patologías, manifestándose la disminución de las lesiones posteriores.
- 24.-Las especies reactivas del oxígeno producen señalización en diferentes procesos fisiológicos, y patológicos.
- 25.-Aumenta la sensibilidad a radio y quimioterapia de las células cancerígenas.
- 26.-Moviliza las células madre de la médula ósea.

Cabe señalar que a pesar de que es larga la lista de beneficios de esta modalidad terapéutica también existen efectos adversos y contraindicaciones los cuales se tienen que procurar reducir al máximo tales como:

- 1.-Toxicidad por oxígeno o sensibilidad aumentada al mismo.
- 2.-Presencia de cavidades en los pulmones, cavernas, abscesos, quistes aéreos.
- 3.-Obstrucción espiratoria severa al flujo aéreo.
- 4.-Trastornos de permeabilidad de la trompa de Eustaquio y de los canales que comunican los senos craneales con el ambiente.
- 5.-Neumotorax.
- 6.-Neumonía bilateral extendida.
- 7.-Hipertensión Arterial descontrolada por arriba de 160/90 mm Hg.
- 8.-La administración de Doxorubicina, Bleomicina y Cis-platino.
- 9.-Bradiarritmia no tratada

Efectos adversos como:

- 1.-Hipoglucemia.

- 2.-Barotrauma de oído, de senos para nasales, dental y/o pulmonar.
- 3.-Convulsiones (por toxicidad de oxígeno o hipoglucemia).
- 4.-Miopia reversible.

Protocolo de administración

El tratamiento inicial depende de la severidad de la enfermedad clínica del paciente. Se realizan sesiones de OHB de 2,0 - 2,5 ATA variando entre 90 - 120 minutos. Después que se realice un Desbridamiento quirúrgico los pacientes deben ser tratados con una sesión diaria de 2,5 ATA por 70 minutos. Se recomienda reevaluación después de las 40 sesiones de OHB. Y repetir sets de 20 sesiones con evaluaciones periódicas.

La terapia con Oxígeno Hiperbárico (OH) también se ha considerado como una opción viable para el tratamiento de osteonecrosis inducida por bifosfonatos. La racionalización de su uso terapéutico está determinada debido a que la apoptosis osteoclástica promovida por el nitrógeno de los bifosfonatos puede suprimirse mediante citoquinas osteoclastogénicas; estas señales son conocidas por su sensibilidad al oxígeno. Freiburger, realizó un estudio piloto en 16 pacientes con el fin de evaluar el posible papel del OH en el tratamiento de pacientes con osteonecrosis inducida por bifosfonatos. Cuarenta sesiones de OH condujeron a la remisión de la sintomatología o al mejoramiento del 62,5 % de los pacientes. El 44 % de los pacientes remitieron los síntomas inmediatamente después de la terapia y el 50 % lograron la estabilización de los mismos, sin embargo, se logró la estabilización sin remisión en solamente dos pacientes. Los autores concluyeron que la terapia adjunta con OH puede beneficiar los pacientes con osteonecrosis inducida por bifosfonatos, teniendo presente que su mejoría se incrementa cuando se suspende la medicación con bifosfonatos. Estos resultados son corroborados por otros autores que han evaluado la respuesta al OH en un número menor de sujetos (13, 16, 26)

Terapia con Laser

Laser Er YAG

Tiene como medio activo un cristal de itrio-aluminio-granate al que va añadido erbio. Su longitud de onda es de 2,94 nanómetros, y se aplica mediante fibra óptica en pulsos. Tiene una gran adsorción por el agua y la hidroxiapatita. Su efecto sobre la hidroxiapatita no es fototérmico sino fotomecánico, la expansión brusca de volumen de agua en el interior del tejido duro produce una explosión del tejido debido al aumento de presión, mecanismo conocido como ablación. Por ello, este láser se utiliza con un pulverizador de agua que potencia su efecto.

Por otro lado, los pulsos que emite este láser producen un corte de hueso con un mínimo daño térmico permitiendo además que el corte sea muy preciso. Esto se debe al mecanismo antes explicado que hace posible la ablación del tejido incidiendo únicamente a nivel superficial no generando daños térmicos subyacentes. Se ha demostrado que el hueso tendrá una curación más rápida, así como una mayor osteoinducción. A su vez el láser ER:YAG es capaz de destruir las bacterias al provocar la evaporación de su líquido intracelular, esta capacidad de esterilizar las superficies sobre la que se incide es una de las principales ventajas para su utilización.

Laser Nd: YAG

Su medio activo es un cristal de itrio-aluminio-granate, cargado con iones de neodimio, y se aplica mediante fibra óptica, generalmente en modo de contacto. Su longitud de onda es de 1,06 nanómetros, en la parte del espectro infrarrojo cercano. Se adsorbe por el agua y el tejido pigmentado al tener afinidad por la melanina con una gran penetración, permitiendo una coagulación en profundidad (puede sellar vasos de hasta 2-3mm de diámetro).

El láser Nd:YAG, fué utilizado inicialmente para el tratamiento de la caries. Pero

como resultado de numerosos estudios e investigaciones; con el paso del tiempo su uso se ha limitado básicamente, a los tejidos blandos gracias a su poder descontaminante. Las ventajas que ofrece este láser son: una intervención quirúrgica desarrollada en un campo limpio y libre de microorganismos y, que se pueden llevar a cabo incisiones nítidas que requiere menor cantidad de anestésico local. Generalmente no es necesario suturar, debido a que los postoperatorios cursan normalmente casi sin dolor ni edema; la cicatrización es rápida y sin evidencias de recidiva cuando se efectúa la exéresis de lesiones proliferativas.

Existen técnicas fototérmicas básicas, para la utilización de este láser en los tejidos blandos del área bucofacial: incisión y excisión, ablación o vaporización y hemostasia. Una vez elegida la técnica que se desea emplear, es necesario controlar los parámetros del láser en lo que se refiere a: la potencia y el tiempo para conseguir el objetivo deseado, con un mínimo daño colateral.

Terapia laser en la osteonecrosis inducida por bifosfonatos

Necrosis ósea avascular, colonias de bacterias y hongos, así como abundante infiltración inflamatoria se observan con frecuencia en la osteonecrosis. Los bifosfonatos inhiben la capacidad de reparación del hueso después de microdaños. Además, estos fármacos disminuyen la proliferación de células epiteliales a través de la reducción de los Farnesil difosfato sintetasa y exhiben propiedades anti-angiogénicas, incluyendo la inhibición del factor de crecimiento endotelial vascular. La alteración de la angiogénesis, puede tener efectos importantes en la calidad y la cantidad de la vascularización del hueso, posiblemente alterar la respuesta al trauma e infecciones.

Varios estudios, han demostrado los efectos positivos de la terapia láser de baja intensidad (TLBI), con diferentes longitudes de onda en el proceso de curación de una amplia gama de trastornos de mucosa, ósea, y cutánea. Estas observaciones,

apoyan la posible validez de bioestimulación láser en el tratamiento de la ONM. Como se ha informado en la literatura, las longitudes de onda de láser con efectos bioestimulantes en el área maxilofacial son argón, CO₂, He-neón, Er: YAG, Diodo, Nd: YAG y KTP3.

El haz de láser produce varios cambios en el metabolismo celular. Particularmente, la luz es absorbida por los foto-aceptantes primarios, lo que dispara los mecanismos de regulación de las células. La intensidad de los efectos se basa en el estado fisiológico de las células durante la irradiación y en la longitud de onda aplicada. La eficacia de la TLBI implica probablemente un mecanismo fotoquímico con fotoenergía, siendo adsorbida por los fotocromos mitocondriales intracelulares y luego se convierte a energía metabólica. Haciendo de esta forma la cadena respiratoria citocromo. La luz del láser provoca una acumulación de oxígeno atómico, el cual actúa como un radical libre y por lo tanto altera la producción de ATP y la formación de gradientes de protones transmembrana electroquímicas en las mitocondrias. La irradiación parece aumentar la liberación de prostaglandina E₂ (PGE₂), que contribuye a la sanación de hueso y mucosa.

Un mecanismo de dos pasos está implicado en la interacción entre la irradiación y la reparación ósea:

- (1) la activación de los osteoblastos para producir matriz ósea.
- (2) un inhibidor fotobiológico que resulta en la disminución de la actividad osteoblástica.

Además, la TLBI estimula la actividad de los osteoclastos para promover la resorción y remodelación del hueso. Efectos estimulantes sobre la formación ósea, han sido obtenidos por irradiación repetida con una dosis baja de energía durante un periodo de tiempo, que por una única irradiación con la misma dosis total de energía. La curación de los tejidos blandos también se mejora con la TLBI. En particular, existe un acortamiento de la fase de exudación y una estimulación de los

procesos de reparación, promoviendo así la formación de tejido de granulación. La transformación de fibroblastos en miofibroblastos puede acelerar la curación de la piel y la mucosa. Esto es de particular relevancia en las condiciones de la necrosis avascular de la ONM, donde es muy importante estimular la vascularización y el tropismo de los tejidos blandos.

Muchos autores han informado como un efecto de la TLBI la angiogénesis y el crecimiento capilar, así como un aumento del factor de crecimiento (TGF, PDGF, Bfgf, IL6, IL8, IL1A). Rápida formación de colágeno tipo I y III y un aumento en la deposición de colágeno también se ha reportado en muchos experimentos en vivo y en vitro. Un efecto significativo de la irradiación con láser, es la actividad antibacteriana mostrada en estudios en vivo, en vitro y en modelos animales. Esto es de relevancia en la ONM, por el hecho de las colonias bacterianas presentes en el biofilm dental como en las zonas óseas expuestas. Así como, la mucosa alrededor de las lesiones necróticas, en donde se encontraron especies de *Actinomyces spp*, *Eikenella*, *Pepstreptococcus* y *Legionella*. Sin embargo, no está claro si la infección es un evento primario o secundario en la fisiopatología de la osteonecrosis inducida por bifosfonatos.

La eficacia del tratamiento láser va a depender de la longitud de onda utilizada, y por lo tanto, en la energía suministrada y las especies bacterianas que están siendo irradiadas. Es importante destacar, que el mecanismo exacto por el cual la radiación láser ejerce su efecto bactericida aún no ha sido determinado, pero probablemente implica efectos fotoquímicos o fototérmicos.

En base a la experiencia un estudio llamado "Nd:YAG laser biostimulation in the treatment of bisphosphonate-associated necrosis of the jaw: clinical experience in 28 cases" publicado por Vescovi en (2008) constó en aplicar el láser Nd:YAG para bioestimar la zona afectada por ONM sumado a terapia antibiótica (Amoxicilina 2 gr y 1, 5 gr de metronidazol diario durante 2 semanas). El láser Nd:YAG (longitud de onda de 1.06 nm, potencia de 1,25 W, frecuencia 15 Hz, fibra de diámetro 320-

Im) se usó para aplicar TLBI de forma desenfocada a una distancia de 1-2 mm desde el tejido durante 1 min (PD 1865 W/cm², por fluencia de pulso 124.33 j/cm², fluencia acumulativa 746 j/cm²) durante cinco aplicaciones consecutivas. De 14 pacientes tratados con TLBI, 9 reportaron una completa recuperación clínica (no había dolor, sin signos de infección o zonas óseas expuestas), y 3 mejoraron sus síntomas con un seguimiento de entre 4 a 7 meses. Esto en contraste de los pacientes restantes que fueron tratados solo con medicamentos, de los cuales ninguno tuvo mejoría significativa.

Así mismo, otro estudio publicado por Vescovi en (2011) denominado "Surgical Approach and Laser Applications in BRONJ Osteoporotic and Cancer Patients" se llevó a cabo en pacientes con cáncer y sin cáncer que presentaban ONM. Los pacientes se dividieron en grupos y fueron tratados tanto de la forma convencional como con TLBI. Los resultados indicaron que la cirugía temprana conservadora, usando el láser ER:YAG combinado con TLBI y la antibiótico terapia; indujo la remisión de la ONM en el 90 % de los casos de los pacientes con o sin cáncer de forma eficiente. Esto en comparación con el 53 % obtenido con cirugía tradicional (instrumentos rotatorios), mejorando así la calidad de vida de los pacientes de los cuales: en el estadio I hubo un 75 % de mejoría, en el estadio II un 54 %, 24 % y un 33,3% en el estadio III. En dicho estudio, el láser ER:YAG fué usado con diferentes intensidades; para la resección de las zonas necróticas que eran irrigadas a su vez: con solución yodada y un sistema de agua destilada.

En relación a lo antes mencionado, fué hecho un estudio por Pourzarandian (2004) a los pacientes tratados con láser denominado "Histological and TEM examination of early stages of bone healing after Er:YAG laser irradiation". Dicho estudio mostro en el examen histopatológico, predominio de un tejido de granulación rico en fibroblastos y osteoblastos 7 días después de usar el láser. A los 14 días los pacientes tratados con láser Er:YAG mostraron, una significativa nueva formación de hueso en comparación con el grupo tratado con láser CO₂.

Por su parte, Rugani (2013) llevo a cabo un estudio titulado "Use of Photodynamic Therapy in Treatment of Bisphosphonate-related Osteonecrosis of the Jaws: Literature Review and Case Series" en donde concluyo luego de hacer revisiones de varios autores que la TLBI puede ser usada como tratamiento conservador en pacientes con osteonecrosis inducida por bifosfonatos, por el hecho de que ayuda a mitigar los síntomas, sanar la mucosa y desinfectar la zona afectada. Además, sirve de mucha ayuda cuando los procedimientos quirúrgicos no están indicados y, puede ser usada como complemento antes o después de usar los métodos quirúrgicos convencionales; o como opción primaria en casos de las etapas tempranas de la patología donde la TLBI puede ser suficiente para promover la formación de nuevo tejido de granulación que promueva el cierre del área expuesta descartando la cirugía

Diferentes estudios han notificado el empleo de láser en el tratamiento de la osteonecrosis de los maxilares. La mayoría de estudios sobre bioestimulación ósea han mostrado la efectividad de los láseres visible, HeNe (helio/neón) y diodo infrarrojo en diversas longitudes de onda. Angiero evaluó en un estudio retrospectivo el uso del láser Er: YAG en pacientes diagnosticados con osteonecrosis y tratados con bifosfonatos de última generación ⁽²²⁾.

Se identificaron 49 pacientes con osteonecrosis mandibular; 19 fueron tratados con terapia conservadora, 20 con cirugía radical y 10 con láser Er: YAG. Algunos de los pacientes tratados quirúrgicamente requirieron retratamiento, terminando en fracturas óseas. Los sujetos tratados conservadoramente mejoraron los síntomas, pero no presentaron remisión de las lesiones. De los tratados con láser, seis lograron remisión total de los signos y síntomas, cuatro presentaron mejoría y un caso requirió retratamiento.

CAPITULO 2

Objetivo General

Realizar una breve descripción sobre el tema de osteonecrosis inducida por bifosfonatos.

Objetivos Específicos

1. Presentar un caso clínico de osteonecrosis inducida por bifosfonatos, terapéutica y evolución del paciente.
2. Identificar en la literatura actualizaciones sobre biología ósea y osteonecrosis.
3. Analizar los resultados del manejo terapéutico en el Centro Medico ISSEMyM en Toluca, Edo de México a pacientes con osteonecrosis inducida por bifosfonatos.
4. Informar y dar pautas para la atención pre y postquirúrgica de pacientes con tratamiento con bifosfonatos.

CAPITULO 3

CASO CLÍNICO

En el presente trabajo se presenta un caso de un paciente femenino de 88 años de edad la cual se presenta al servicio de Cirugía Maxilofacial y Cirugía Plástica y Reconstructiva del Centro Medico ISSEMyM (CMF y CPR del CM ISSEMyM) en Toluca, Edo de México en el año 2018 asesorado por el Dr. Fernando González Magaña.

Para el presente trabajo se cuenta con los debidos consentimientos informados para divulgación, publicación y presentación del caso clínico.

Se trata de paciente femenino de 88 años de edad la cual se presenta al Centro Medico ISSEMyM por presentar infecciones recurrentes en región molar del maxilar izquierdo.

Dentro de sus antecedentes se comenta lo siguiente, en la elaboración de su historia clínica se obtienen los siguientes datos:

Como antecedentes heredofamiliares refiere hermana finada por enfermedad obstructiva crónica, así como hermano finado por cirrosis hepática no crónica

Como antecedentes personales no patológicos refiere ser originaria y residente de Valle de Bravo, Edo de México. Jubilada, con escolaridad normal elemental en educación, soltera la cual habita en casa propia con todos los servicios de urbanización, zoonosis positiva con convivencia con perro, con hábitos higiénicos con baño diario con cambio de ropa diario, hábitos alimenticios con adecuada ingesta en cantidad y calidad, esquema de inmunizaciones completos refiere consumo de bebidas alcohólicas social desde los 50 años cada 3 meses sin llegar al estado de ebriedad, tabaquismo positivo con consumo de 2 cigarros diarios desde los 50 años de edad suspendido hace 30 años por voluntad propia.

Como antecedentes personales patológicos la paciente refiere padecer Diabetes Mellitus tipo 2 de 15 años de evolución con tratamiento de metformina de 500mg

vía oral cada 24 horas, Osteoporosis de 15 años de evolución con tratamiento con ácido alendrónico, desconoce posología, Hipotiroidismo de 10 años de evolución con tratamiento con levotiroxina 100 mcg cada 24 horas, Glaucoma de 10 años de evolución en con tratamiento con timolol y dorzolamida, 1 gota cada 12 horas y tavoprost cada 24 horas en cada ojo e Hipertensión Arterial Sistémica de 3 años de evolución sin tratamiento actual. A la anamnesis en relación a los antecedentes quirúrgicos refiere reducción cerrada de fractura de muñeca derecha hace 34 años, hace 20 años segunda fractura con tratamiento conservador, Cistopexia hace 20 años, Apendicetomía hace 52 años, Extracción de primer molar superior izquierdo en Abril 2017, con complicación de proceso infeccioso a nivel de seno maxilar izquierdo, Hemimaxilectomía izquierda tipo cordeiro IIB por osteonecrosis por bifosfonatos (10 de julio 2018) y Cierre de dehiscencia de herida palatina en 2 ocasiones (20 y 26 de Julio 2018).

En los antecedentes gineco-obstétricos refiere menarca a los 13 años con ciclos regulares, fecha de última menstruación a los 55 años, inicio de vida sexual a los 17 años, mamografía hace 15 años y citología cervical último hace 3 años, ambos negativos a malignidad refieren 9 gestas, 5 partos, sin cesáreas y 4 abortos.

EVOLUCIÓN

Paciente femenino la cual acude al servicio de CMF y CPR del CM ISSEMyM por presentar dolor hemifacial izquierdo que inicia posterior a extracción de segundo molar superior izquierdo de tipo lancinante, constante, que irradia a piezas dentales superiores izquierdas y paladar ipsilateral, intensidad 7 de 10 en escala visual analógica, sin factores exacerbantes ni atenuantes.

Paciente la cual previamente se valoró por servicio de Otorrinolaringología del Centro Medico ISSEMyM en Toluca, Edo de México, con antecedente de fístula oroantral, postoperada de cierre de fístula y cirugía funcional endoscópica, con fístula oroantral recurrente. La paciente se somete a protocolo pre quirúrgico por el servicio de Otorrinolaringología para curetaje de osteonecrosis de maxilar y se

realiza interconsulta por el servicio de CMF y CPR del CM ISSEMyM, donde se decide atender caso clínico y dar seguimiento al mismo.

Una vez a cargo del CMF y CPR del CM ISSEMyM, se da diagnóstico de Osteonecrosis por Bifosfonatos en cuadrante superior izquierdo categorizando en estadio 3 por abarcar más allá del reborde alveolar de un segmento óseo y tener comunicación oroantral recurrente e infecciones recurrentes.

Posterior a la valoración por el servicio de CMF y CPR del CM ISSEMyM se decide solicitar tomografía contrastada de nariz y senos paranasales.

Durante el proceso de diagnóstico de la enfermedad se decide por el servicio de CMF y CPR del CM ISSEMyM realizar biopsia incisional de la lesión en mismo cuadrante para determinar protocolo a seguir, en donde se obtuvo como resultado histopatológico: trabéculas de hueso predominantemente necrótico con colonización bacteriana.

Descripción microscópica: En los cortes histológicos examinados se observan múltiples trabéculas de hueso, en algunas se observan lagunas desprovistas de osteocitos, la matriz ósea de aspecto basófilo con líneas reversas y distorsión de la arquitectura de las osteonas. Los espacios medulares y vasos sanguíneos son escasos. Entremezcladas con trabéculas de hueso vital. El tejido conjuntivo intertrabecular es fibroso con presencia de colonias bacterianas de aspecto cocoide, infiltrado inflamatorio mixto y hemorragia reciente.

EXPLORACIÓN FÍSICA

A la exploración física se encuentra paciente femenino tranquila, cooperadora, consiente de edad biológica compatible con cronológica, con cráneo normocéfalo sin hundimientos ni exostosis palpables con rebordes orbitarios íntegros, movimientos oculares conservados con pupilas isocóricas y normoreflécticas con pirámide nasal con desviación hacia el lado derecho, movimientos mandibulares conservados a la apertura cierre y lateralidades no se aprecia aumento de volumen ni cambio de coloración de hemicara izquierda a nivel geniano, intraoralmente se aprecia periodontitis con resorción gingival generalizada en ambas arcadas, restauraciones mal ajustadas, atrición dental. En el cuadrante superior izquierdo se aprecia exposición ósea en región de 1er molar la cual se extiende hacia zona posterior y anterior con aumento de volumen en región de vestíbulo así como de zona palatina con salida de material purulento fétido de color amarillento asociado a dolor a la palpación, comunicación oroantral recurrente en misma zona de cuadrante superior izquierdo, cuello simétrico y central, resto sin datos que comentar (figura 15, 16, 17, 18)



Figura 15: Fotografías clínicas extraorales. A: submentovertex, B: frontal, C: Lateral izquierda, D: lateral derecha. Fuente: archivo clínico ISSEMyM



Figura 16. Fotografía clínica intraoral superior. Se observa aumento de volumen en región palatina izquierda que abarca del incisivo central superior izquierdo al segundo molar superior izquierdo, de color similar a la mucosa y bordes bien delimitados. Fuente: archivo clínico ISSEMyM.



Figura 17: fotografía clínica intraoral frontal, se observa periodontitis generalizada con exposición ósea en región se maxilar izquierdo a nivel de primer molar. Fuente: archivo clínico ISSEMyM



Figura 18: fotografía clínica intraroal lateral izquierda, se observa comunicación orotantral persistente en región incisivo lateral y canino izquierdo, exposición ósea en región de premolares y molares superiores izquierdos. Fuente: archivo clínico ISSEMyM

RESULTADOS DE IMAGENOLÓGÍA

En los resultados de la tomografía computada de macizo facial y senos paranasales se aprecia destrucción ósea bien delimitada en región de maxilar del lado izquierdo hasta línea media de maxilar y región de tuberosidad de maxilar izquierdo sin abarcar reborde orbitario izquierdo (figura 19, 20, 21)

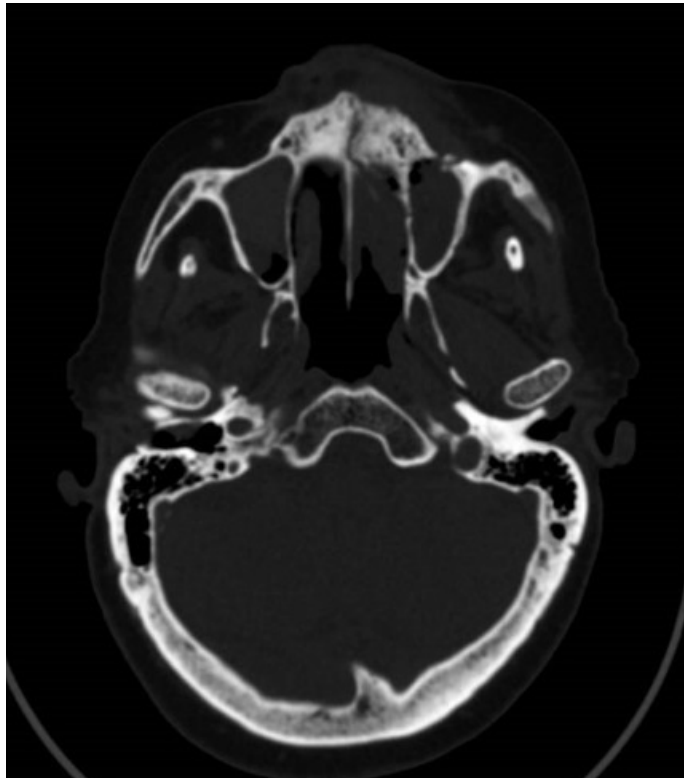


Figura 19: Tomografía computarizada de macizo facial corte axial en ventana ósea a nivel de senos paranasales donde se observa cambio de densidad ósea en región de maxilar izquierdo con delimitación ósea en línea media maxilar. Fuente: archivo clínico ISSEMyM.

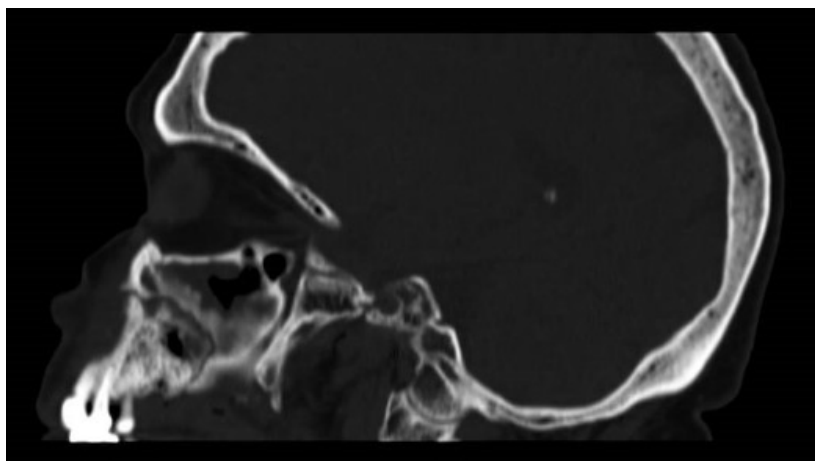


Figura 20 Tomografía computarizada de macizo facial con corte sagital en ventana ósea donde se observa cambio de densidad ósea a nivel de maxilar izquierdo lo que sugiere delimitación de patología ósea (necrosis). Fuente: archivo clínico ISSEMyM

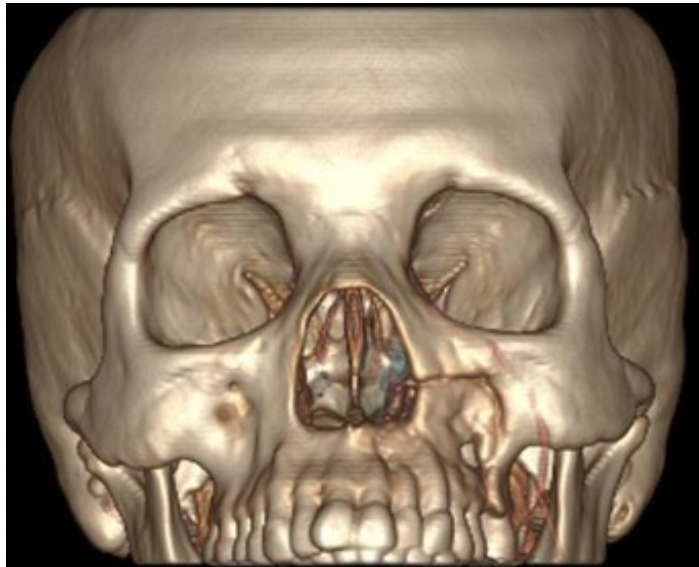


Figura 21: Tomografía computarizada de macizo facial en reconstrucción 3D, donde se observa fractura patológica y delimitación ósea en región de apertura piriforme izquierda la cual continúa hacia arbotamnte cigomaticomaxilar izquierdo. Fuente: archivo clínico ISSEMyM

TRATAMIENTO

Posterior a realizar un diagnóstico clínico e imagenológico en CMF y CPR del CM ISSEMyM, previo valoraciones prequirúrgicas y por anestesiología se decidió bajo anestesia general balanceada realizar una resección de la porción del maxilar izquierdo con clasificación Cordeiro IIB, resecando hueso necrótico, realizando curetaje y aseo quirúrgico de maxilar izquierdo hasta conseguir hueso sano con vascularidad conservada así como cierre primario de mucosa bucal y palatina. Se realizó tomografía computada de control para valorar resección quirúrgica. (Figura 22, 23, 24, 25, 26, 27)



Figura 22: Fotografía clínica transquirúrgica maxilar izquierdo, se observa cambios de coloración ósea lo que asemeja a necrosis ósea que va desde la zona anterior a zona posterior del maxilar izquierdo con pérdida de tejido óseo. Fuente: archivo clínico ISSEMyM.



Figura 23: Fotografía clínica intraoral transquirúrgica donde se observa necrosis ósea desde línea media maxilar la cual se extiende hacia zona posterior en región palatina. Fuente: archivo clínico ISSEMyM

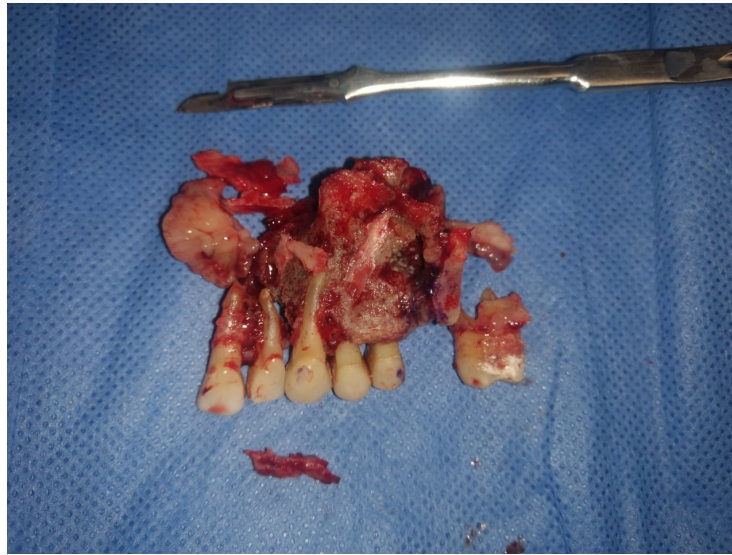


Figura 24: Fotografía clínica de espécimen óseo maxilar izquierdo con órganos dentarios asociados y tejido de granulación circundante. Fuente: archivo clínico ISSEMyM

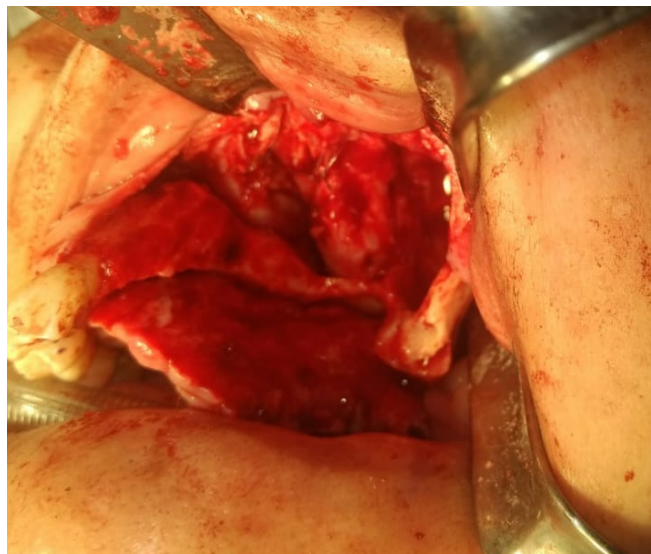


Figura 25: Fotografía clínica intraoral transquirúrgica posterior a hemimaxilectomía izquierda, se observa tejido óseo remanente en región posterior de maxilar con buena vascularidad y sin cambios de coloración sugerentes a necrosis ósea. Fuente: archivo clínico ISSEMyM

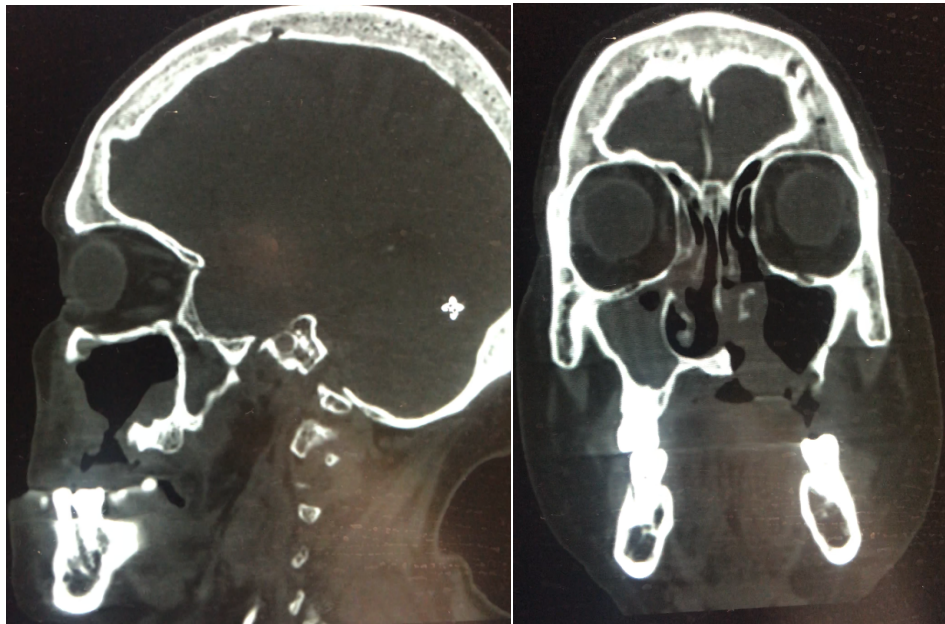


Figura 26: Tomografía computarizada de macizo facial post quirúrgica a hemixailectomía izquierda en corte sagital y coronal con ventana ósea donde se observa ausencia de maxilar izquierdo con comunicación oroantral postquirúrgica sin cambios de densidades óseas adyacentes. Fuente: archivo clínico ISSEMyM

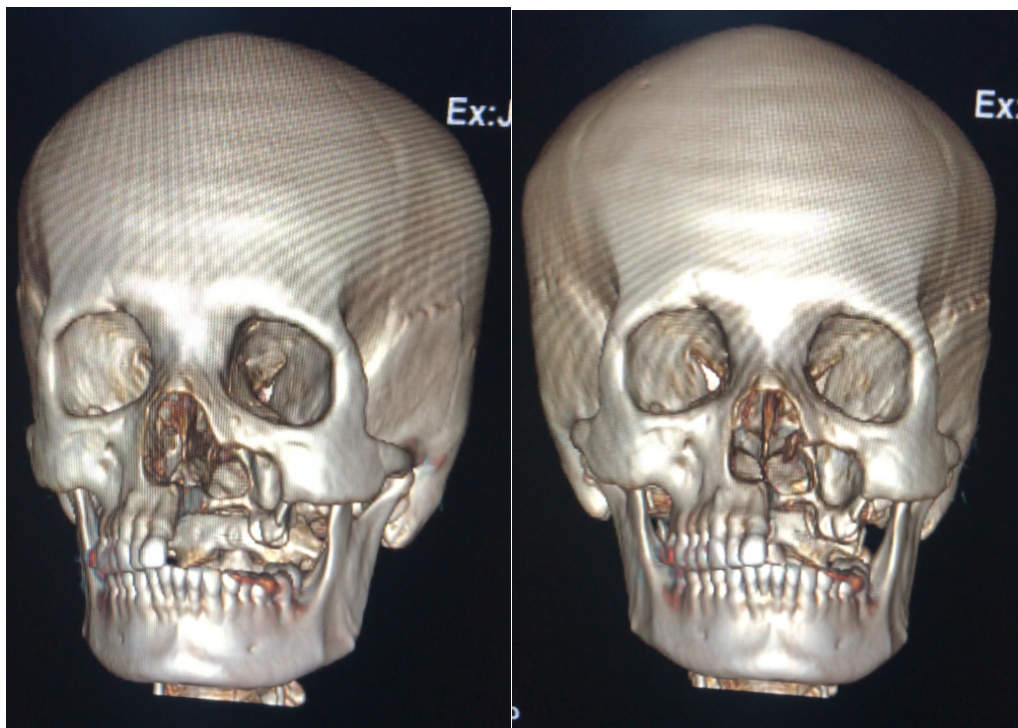


Figura 27: Tomografía computarizada de macizo facial en reconstrucción 3D post quirúrgica a hemimaxilextomia izquierda control. Fuente: archivo clínico ISSEMyM

Posterior al primer evento quirúrgico se presentó intraoralmente dehiscencia de herida palatina con comunicación oroantral de aproximadamente 2 cm donde se decidió realizar cierre secundario con colgajo pediculado de mucosa bucal el cual a los pocos días del procedimiento quirúrgico se presentó dehiscencia de misma herida quirúrgica. La paciente a la exploración física posterior a la resección quirúrgica de maxilar izquierdo presenta depresión en región geniana de hemicara izquierda. (Figura 28, 29).



Figura 28: Fotografías clínicas intraorales postquirúrgicas a hemimaxilectomía izquierda donde se observa dehiscencia de herida quirúrgica en región superior izquierda con comunicación oroantral sin evidencia de infección agregada. Fuente: archivo clínico ISSEMyM



Figura 29: Fotografías clínicas extraorales (frontal y submentovertebral) postquirúrgicas a hemimaxilectomía izquierda, donde se observa depresión en región nasogeniana por falta de soporte óseo en misma zona, sin presencia o evidencia de fistula orocutánea. Fuente: archivo clínico ISSEMyM

PADECIMIENTO ACTUAL

Posteriormente a los eventos quirúrgicos ya descritos anteriormente se decidió por parte del servicio CMF y CPR del CM ISSEMyM, dar tiempo de espera para epitelización de comunicación oroantral y estabilización de herida quirúrgica de maxilar izquierdo. A la exploración física de la paciente presenta fistula oroantral de aproximadamente 2 cm x 1.5 cm en cuadrante superior izquierdo, la paciente no cuenta con datos de infección ni exposición ósea necrótica. (Figura 30).

La paciente actualmente presenta obturador nasopalatino para evitar paso de alimento y así mismo cierre de misma comunicación. Se planea un tercer tiempo quirúrgico para cierre de comunicación oroantral. (Figura 31).



Figura 30: Fotografías intraorales postquirúrgicas a 8 meses de hemimaxilectomía izquierda con presencia de fistula oroantral persistente de aproximadamente 2 cm x 1cm en región superior izquierda. No se observan datos de infección agregada ni exposición ósea en región palatina del lado contralateral, con adecuada coloración de mucosa adyacente. Fuente: archivo clínico ISSEMyM.



Figura 31: Fotografías clínicas extraorales (frontal y submentovertebral) postquirúrgicas a 8 meses de hemimaxilectomía izquierda donde se puede observar menor depresión de región nasogeniana por uso de obturador de comunicación oroantral persistente, por colapso de tejidos blandos. Fuente: archivo clínico ISSEMyM.

DISCUSIÓN

La osteonecrosis maxilar (OM) es una patología asociada a una alteración del aporte sanguíneo o a una inhibición de la osteoblastogénesis e incremento de la apoptosis de los osteocitos que generalmente viene dado por el consumo de medicamentos como los bifosfonatos. Esta entidad ha llegado a ser frecuente en la comunidad médica y odontológica en los últimos diez años; debemos resaltar que los bisfosfonatos orales e intravenosos tienen efectos beneficiosos para pacientes de ciertas condiciones que incluyen la prevención y tratamiento de la osteoporosis primaria y secundaria, hipercalcemia, mieloma múltiple, y osteólisis debido a las metástasis óseas, así como la enfermedad de Paget. Igualmente, sus efectos colaterales se pueden prevenir si la salud bucal se evalúa antes del inicio del tratamiento con bisfosfonatos o después de un breve período de tiempo.

El diagnóstico de esta condición se basa en la definición dada por la AAOMS que consiste en “un área de hueso expuesto que persiste durante más de 8 semanas en ausencia de radiación previa y/o metástasis en la mandíbula”. Es conveniente plantear que desde 2008, varios estudios independientes han informado de que la OM no siempre se presenta con solo esas características. Otras variedades se caracterizan por un número de manifestaciones clínicas que se desarrollan en ausencia de necrosis ósea visible, pero incluyen el dolor en los maxilares, fístula, dientes con movilidad, inflamación, y en casos avanzados, fractura patológica de la mandíbula, por lo tanto, sugieren que algunos informes previos pueden haber subestimado la verdadera incidencia de necrosis ósea de la mandíbula.

Actualmente el uso de los bifosfonatos ha ido aumentando por parte de los médicos especialistas para el tratamiento de múltiples lesiones óseas como lo son la osteoporosis e inclusive la osteopenia sin tener conocimiento de los efectos secundarios o complicaciones que pueden desencadenar.

Aunque no está completamente dilucidada su fisiopatología, se han identificado ciertos factores de riesgo. El tratamiento requiere por lo general un tratamiento conservador. El abordaje de este trastorno requiere la identificación de pacientes de riesgo con el fin de aplicar medidas preventivas.

Los factores de riesgo locales incluyen características anatómicas donde sobresale el hueso cortical con una cobertura mucosa delgada como en torus y exostosis, lo que implica mayor riesgo de necrosis; también la enfermedad periodontal o cualquier intervención quirúrgica que rompa el revestimiento de la mucosa, especialmente extracciones dentales. Adicionalmente se ha indicado que la osteonecrosis mandibular en pacientes tratados con bifosfonatos parece estar provocada después de la extracción dental por la flora bacteriana asociada.

Se advierte contra la realización de maniobras quirúrgicas como desbridamientos de heridas, decorticaciones óseas o extracciones dentarias. Por lo tanto, no se debe descuidar la realización de una meticulosa historia clínica y anotar los fármacos que toma el paciente, entre los cuales se encuentra con frecuencia “una pastilla que toma para los huesos” a la que habitualmente no se le da importancia.

En estudios realizados en pacientes con estadificación 3 de osteonecrosis inducida por bifosfonatos el procedimiento de debridación ósea y resección parcial de hueso necrótico obtuvo un 90 % de resultado favorable ⁽⁴⁵⁾.

En nuestro reporte a un año posterior al procedimiento de desbridamiento y resección parcial de hueso necrótico en región de hueso maxilar, de acuerdo a la estadificación de la osteonecrosis inducida por medicamentos, se obtuvieron resultados satisfactorios sin datos de alteraciones del tejido adyacente.

CONCLUSIONES

Se debe considerar a todo paciente tratado con bifosfonatos como susceptible de presentar osteonecrosis en caso de someterse a procedimientos odontológicos invasivos o a cirugía ósea maxilar o mandibular. La clave es realizar una adecuada planificación antes de comenzar el tratamiento con bifosfonatos, de modo similar a los pacientes que van a someterse a radioterapia de cabeza y cuello.

Es necesario anticiparse a los problemas odontológicos que podría tener el paciente a corto-medio plazo, solucionándolos con suficiente anticipación para que, una vez instaurado el tratamiento con bifosfonatos, la mucosa se encuentre íntegra y no exista ningún área de exposición ósea. Una vez establecida la osteonecrosis, la conducta debe ser conservadora ante la posibilidad de un empeoramiento iatrogénico del cuadro. Los procedimientos quirúrgicos, también conservadores, se reservarán para los casos más sintomáticos.

Es imprescindible que médicos y odontólogos indiquen las medidas preventivas que deben incluirse en la evaluación integral del estado bucal y dental de los pacientes, antes de iniciar la terapia con bifosfonatos. Se debe realizar un estrecho monitoreo de la higiene oral, diagnóstico temprano y prevención de consecuencias potencialmente devastadoras. Es importante destacar la necesidad de efectuar investigación especialmente relacionada con la epidemiología de los factores de riesgo, y la fisiopatología de la osteonecrosis del maxilar y la mandíbula asociada a la medicación con bifosfonatos.

El tratamiento quirúrgico sólo debe considerarse en casos sintomáticos en los que fracasa el tratamiento conservador, y debe limitarse a ostectomías de secuestros óseos a demanda, retirando el menor hueso posible y preservando el periostio para mantener el hueso alejado del contacto directo con la flora oral. Otra medida que suscita controversia es la suspensión de la terapia con bifosfonatos. Además, no se ha demostrado que retirar los bifosfonatos aporte algún beneficio una vez establecida la osteonecrosis, e incluso se ha descrito la aparición de nuevas áreas de necrosis tras la suspensión de la terapia. Se podría valorar si la indicación no fue

oncológica, pero se desaconseja suspenderlos si fueron prescritos por dolor debido a metástasis óseas, fracturas patológicas o hipercalcemia inducida por un tumor. Sin embargo, el empeoramiento sobre la calidad de vida que en ocasiones produce la osteonecrosis supera ampliamente la mejoría en la misma atribuida a los bifosfonatos.

Se ha propuesto la suspensión temporal en pacientes que se van a someter a intervenciones de cirugía oral; esta medida es inútil ya que los bifosfonatos se acumulan en la matriz ósea mineralizada (en relación directa con la dosis total acumulada y con la duración del tratamiento) y persisten en ella durante largos períodos de tiempo, siendo gradualmente reincorporados a la circulación a lo largo de meses y años.

Es necesario implementar métodos de información sobre la osteonecrosis por medicamentos para todos los profesionales que usan bifosfonatos con sus pacientes, también crear el hábito de interconsulta entre médico-odontólogo, para realizar cualquier tratamiento pertinente previo a la toma del medicamento y así crear en conjunto el mejor plan de tratamiento para el paciente.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Cortés-Motta M, Fernández G. Osteonecrosis de los maxilares: fisiopatología, diagnóstico y tratamiento. Rev. CES Odont. (2016) 29(2): 65-77.
2. Marx R, Sawatari Y, Fortin M, Broumand V. Bisphosphonate-Induced Exposed Bone (Osteonecrosis/Osteopetrosis) of the Jaws: Risk Factors, Recognition, Prevention, and Treatment. Journal of Oral and Maxillofacial Surgery. (2005), Vol. 63(11): pp1567–75
3. Rugeiro S, Dodson T, American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons Position Paper on Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw, Journal of oral and maxillofacial surgery. (2014) Vol.72, pp 1938–1956
4. Otto S., Schreyer C., Hafner S., Mast G., Ehrenfeld M., Stürzenbaum S., Pautke C.; Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws – characteristics, risk factors, clinical features, localization and impact on oncological treatment, Journal of Craniomaxillofacial Surgery. (2012) Vol.40 pp. 303-309.
5. Zara S., De Colli M., V. di Giacomo, Zizzari V., Di Nisio, et al, El ácido zoledrónico en dosis subtóxicas extiende el estadio osteoblástico lapso de osteoblastos humanos primarios, Rev.Clin Oral Investig, (2015), Vol.19, pp. 601 – 611.

6. Pazianas M., Van der Geest S, Miller P. Bisphosphonates and bone quality Bonekey Rep., (2014) Vol.3 (529)
7. Barrientos F. Lezcano, Peral B., Sánchez L., García J., Serrat A., Verrier A., Bisphosphonate induced osteonecrosis of the jaws: prevention and therapeutic approach, Rev Española de Cirugía Oral y Maxilofacial, (2007) Vol.29,5, pp.309-317
8. Sharma D., Ivanovski S., Slevin M, Hamlet S, Brinzaniuc K., Petcu E., Miroiu R. Bisphosphonate-related osteonecrosis of jaw (BRONJ): diagnostic criteria and possible pathogenic mechanisms of an unexpected anti-angiogenic side effect, Vasc. Cell, (2013) Vol.5 pp. 1-8
9. Saia G, Blandamura S. Bettini G., Tronchet A., Totola A., Bedogni G., Ferronato G., Nocini F., Bedogni A, Occurrence of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw after surgical tooth extraction Journal of Oral Maxillofacial. Surgery, (2010) Vol.68 pp. 797-804
10. George E., Saunders M., Lin Y., Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: a mechanobiology perspective, ELSEVIER (2018) Vol. 8, Pages 104-109
11. Marx R. A Decade of Bisphosphonate Bone Complications: What It Has Taught Us About Bone Physiology. Int Journal of Oral and Maxillofacial Implants. (2014), Vol.29 (2), pp.247–58.

12. Durdica Grbesa B. Pathophysiology of Osteonecrosis of the Jaw in Patients Treated with Bisphosphonate. Review. (2013), Vol.37 (2): pp 645–51.
13. Borromeo G, Tsao C, Darby I, Ebeling P. A review of the clinical implications of bisphosphonates in dentistry: Dental implications of bisphosphonates. Aust Dent J.; (2011), Vol56 (1): pp 2–9.
14. Fleisher K, Kontio R, Otto S, Antiresorptive Drug-related Osteonecrosis of the Jaw (ARONJ)—a Guide to Research, AOCMF (2016)
15. Fleish H, Russell RG, Simpsom B, Muhlbauer RC Prevention by diphosphonate of immobilization osteoporosis in rats. Nature, (1969) Vol.223 pp:211-222.
16. Berenson JR, Lichtenstein A, Porter L, Dimopoulos M., Bordoni R, George S ET AL., Long-term pamidronate treatment of advanced multiple myeloma patients reduces skeletal events. Myeloma Aredia Study Group. I Journal Clinical Oncology, (1998), Vol.16: pp593-02.
17. Merigo E, Manfredi M, Meleti M, Guidotti R, Ripasarti A, Zanzucchi E, D’Aleo P, Corradi D, Corcione L, Sesenna E, Ferrari S, Poli T, Bonaninil M, Vescovi P. Bone necrosis of the jaws associated with bisphosphonate treatment: a report of twenty-nine cases. Acta Biomedica (2006) Vol. 77: pp109-17

18. Wang J, Goodger N., Pogrel M., Osteonecrosis of the jaws associated with cancer chemotherapy. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, (2003) Vol.61: pp.1104-7.
19. Marx R, Stern D, Oral and maxillo-facial pathology: a rationale for diagnosis and treatment. Carol Stream, (2003) Vol.2: pp36-8.
20. Fleish H, Russell R., Francis M., Diphosphonates inhibit hydroxyapatite dissolution in vitro and bone resorption in tissue culture and in vivo. *Science*, (1969) Vol.;165: pp1262-4.
21. Jaimes M, Oliveira G, Olate S, Albergaria, Barbosa J, Bifosfonatos asociado a osteonecrosis de los maxilares. Revisión de la literatura *Av. Odontoestomatología*, (2008), Vol. 24 (3): pp219-226.
22. Ruggiero S, Mehrotra B, Rosenberg T, Engroff SL. Osteonecrosis of the jaws associated with the use of bisphosphonates: a review of 63 cases. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, (2004) Vol.;62: pp.527-34.
23. Bagan J., Murillo J, Jimenez Y, et al, Avascular jaw osteonecrosis in association with cancer chemotherapy: Series of 10 cases. *Journal of Oral Pathol Med.*, (2005), Vol.34: pp120-3

24. Oltolina A, Achilli A, Lodi G, Demarosi F, Sardella A. Osteonecrosis of the jaws in patients treated with bisphosphonates. Review of the literature and the Milan experience. *Minerva Stomatol.*; (2005), Vol 54: pp441-8.
25. Chiandussi S, Biasotto M, Dore F, Cavalli F, Cova MA, Di Lenarda R. Clinical and diagnostic imaging of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws. *Dentomaxillofac Radiol.* (2006) Vol.35: pp236-43.
26. Kumar V, Pass B, Guttenberg SA, Ludlow J, Emery R, Tyndall D, Padilla RJ. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: A report of three cases demonstrating variability in outcomes and morbidity. *Journal Am Dent Assoc.* (2007), Vol.138: pp602-9
27. Ibañez R. Treatment of osteoporosis: heterogeneous, inefficient and lacking in scientific evidence, *Rev. An Sist. Sanit Navarra* (2004), Vol.27 (1) pp 113-120.
28. Erviti J. Drugs prescription for osteoporosis, *Rev. An Sist. Sanit Navarra*, (2003) Vol.26, pp 107-121
29. Hernández J. Reyna A. y Aguilera J., Papel de los bifosfonatos en la osteonecrosis mandibular. *Rev. Perinatología y reproducción Humana*, (2015) Vol.29(1) pp26-29
30. Zafar S., Cullinan M., Drummond B, Milne T, Efectos del ácido zoledrónico y el geranilgeraniol en el comportamiento celular y la expresión génica de los

osteoblastos alveolares primarios humanos, Clin Oral Investig, (2016) Vol.68 pp. 120.125


31. Manzano-M., Ramos J.-Torrecillas, E., Ruiz C., Las altas dosis de bifosfonatos reducen la proliferación de células similares a los osteoblastos al detener el ciclo celular e inducir la apoptosis
 - a. Journal of Craniomaxillofacial Surgery, (2015), Vol. 43, pp. 396 – 401
32. Gong X, Yu W, Zhao H, Su J., Sheng Q. Efectos esqueléticos específicos del zoledronato en el sitio sobre la remodelación ósea in vivo y la actividad osteogénica de BMSCs in vitro., Rev.Sci. Rep. (2017), Vol. 7 pp50-53
33. Junquera L, et al. Diagnosis, prevention, and treatment of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw. Recommendations of the Spanish Society of Oral and Maxillofacial Surgery (SECOM), Rev Esp Cirug Oral y Maxilofac (2008), Vol.30 no.3.
34. Wutzl A, Biedermann E, Wanschitz F, Seemann R, Klug C, Baumann A, et al. Treatment results of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. Head Neck (2008); Vol 30: 1224-30.
- 35.21. Longobardi G, Boniello R, Gasparini G, Pagano I, Pelo S. Surgical Therapy for osteonecrotic lesions of the Jaws in patients in therapy with bisphosphonates. J Craniofac Surg (2007); Vol.18: 1012-7.


36. Angiero F, Sannino C, Borloni R, Crippa R, Benedicenti S, Romanos GE. Osteonecrosis of the jaws caused by bisphosphonates: evaluation of a new therapeutic approach using the Er: YAG laser. *Lasers Med Sci* (2009).
37. Vescovi P, Merigo E, Manfredi M, Meleti M, Fornaini C, Bonanini M, et al. Nd: YAG laser biostimulation in the treatment of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: clinical experience in 28 cases. *Photomed Laser Surg* (2008); 26:37-46.
- 38.24. Nissan J, Assif D, Gross MD, Yaffe A, Binderman I. Effect of low intensity laser irradiation on surgically created bony defects in rats. *J Oral Rehabil* (2006); 33:619-24.
39. Muniz Renno AC, Mendes de Moura F, Andrade dos Santos NS, Passarelli Tirico R, Bossini PS, Parizotto NA. Effects of infrared-830 nm laser used in two doses, on biochemical properties on osteopenic rat's femora. *Photomed Laser Surg* (2006); 24:202-6.
40. Casal C, et al. Osteonecrosis of the jaws related with the use of bisphosphonates, FAP. (2012);10(1):9-14
41. Carpenter R.D., Carter D.R. The mechanobiological effects of periosteal surface loads. *Biomechan Model Mechanobiol* (2008) 7:227-242

42. Arnett TR, Gibbons DC, Utting JC, Orris IR, Hoebertz A, Rosendaal M, Meghji S. Hypoxia is a major stimulator of osteoclast formation and bone resorption. *J Cell Physiol* (2003); 196:2
43. Teng YT, Nguyen H, Gao X, Kong YY, Gorzynski RM et al. Functional human T-cell immunity and osteoprotegerin ligand control alveolar bone destruction in periodontal infection. *J Clin Invest* (2000);106:R 59-67
44. Bradford W, O`Ryan F. Management of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw. *Oral Maxillofacial Surg Clin N Am* 27 (2015) 517–525.

ANEXOS

Carta de consentimiento informado

 Gobierno del Estado de México
Instituto de Seguridad Social del Estado de México y Municipios
Dirección e Servicios Médicos



Carta de Consentimiento Bajo Información - Admisión Hospitalaria

LUGAR METEPEC, ESTADO DE MÉXICO.	FECHA (DIA, MES, AÑO) 07-Nov-2018	HORA 8:18:03
UNIDAD MÉDICA CENTRO MÉDICO ISSEMYM		
NOMBRE COMPLETO DEL PACIENTE CASTILLO BARRIENTOS PETRA		CLAVE ISSEMYM 003688 - 01
NOMBRE COMPLETO DEL RESPONSABLE DEL PACIENTE SAID MEDRANO CASTILLO		RESPONSABLE DEL PACIENTE HJO

(AUTORIZADO PARA SOLICITAR O RECIBIR INFORMACIÓN SOBRE EL ESTADO DE SALUD DEL PACIENTE)

EN PLENA CAPACIDAD DE MIS FACULTADES COMO:
PACIENTE () RESPONSABLE DEL PACIENTE ()
Y DE ACUERDO A LAS INDICACIONES DEL PERSONAL MÉDICO DE ESTA INSTITUCIÓN, **DOY MI CONSENTIMIENTO**
PARA SER HOSPITALIZADO CON EL OBJETO DE SER SOMETIDO A LOS PROCEDIMIENTOS DE DIAGNÓSTICO Y
TRATAMIENTO QUE A JUICIO DEL MÉDICO TRATANTE SEAN NECESARIOS.

TODA VEZ QUE SE HAN EXPLICADO LOS RIESGOS Y LAS COMPLICACIONES QUE PUDIERAN DERIVARSE DE LOS
PROCEDIMIENTOS DE DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO, ESTOY CONFORME CON LOS MISMOS Y AUTORIZO PARA
QUE SE ME REALICEN.

AUTORIZO EXPRESAMENTE A ESTA INSTITUCIÓN QUE, EN CASO DE DETECTAR ALGUNA DE LAS ENFERMEDADES
DE NOTIFICACIÓN OBLIGATORIA SEÑALADAS EN EL REGLAMENTO GENERAL DE LA LEY DE SALUD, NOTIFIQUE A
LAS AUTORIDADES SANITARIAS CORRESPONDIENTES.

DE IGUAL MANERA SÉ Y COMPRENDO QUE, POR ESCRITO, EN CUALQUIER MOMENTO PUEDO REVOCAR EL
CONSENTIMIENTO QUE AHORA OTORGO.

LO ANTERIOR EN CUMPLIMIENTO A LO DISPUESTO POR LOS ARTÍCULOS 76 Y 80 DEL "REGLAMENTO DE LA LEY
GENERAL DE SALUD EN MATERIA DE PRESTACIÓN DE SERVICIOS DE ATENCIÓN MÉDICA".

AUTORIZA: PACIENTE O FAMILIAR RESPONSABLE

PETRA CASTILLO BARRIENTOS
[Firma]
NOMBRE Y FIRMA

MEDICO RESPONSABLE DR. GONZALEZ <i>[Firma]</i> NOMBRE Y FIRMA	TESTIGO <i>SAID MEDRANO CASTILLO</i> HJO. <i>[Firma]</i> NOMBRE, PARENTESCO, FIRMA
--	--

11300 2 139 / 3 - 03