



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO**



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

**MEDICAMENTOS ANTIRRESORTIVOS PARA EL
TRATAMIENTO DE OSTEOPOROSIS Y SUS
IMPLICACIONES EN CAVIDAD ORAL.**

T E S I N A

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

C I R U J A N A D E N T I S T A

P R E S E N T A:

KENIA ASHLEY PALACIOS GARCÍA

TUTOR: Esp. RICARDO MICHIGAN ITO MEDINA



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.



Agradezco a la vida por permitirme llegar hasta aquí, aunque el camino fue complicado y muchas veces estuve apunto de rendirme, hoy sé que cada sacrificio valió la pena.

Agradezco a mi abuela que a sido mi motor en todo, porque siempre me ha demostrando amor, me apoyo, ha confiado en mi y por jamás dejar que me sienta sola.

A mi mamá, que pese a no entendernos en muchos aspectos, ha tenido que sacrificar mucho para que yo pudiera estar aquí, le agradezco el cariñoso, el apoyo y el aliento que me dio.

A mis tíos, Homero y Leticia, que han sido como mis padres, que han estado en cada momento de vida, que siempre me han apoyado en todo y que son parte fundamental en mi vida.

A mi tío Román, a mi tía Beatriz, mi tía Lucí y mi tío Carlos, por creer en mí, por cada momento vivo, por las anécdotas, por el cariño, por la paciencia, el aliento y por todo lo que falta.

También quiero agradecer a Víctor por apoyarme en todos los aspectos, por estar conmigo en los peores momentos, por creer en mí y jamás dejar que me rindiera, por el amor que me demuestra, porque gracias a él soy una mejor versión de mí.

A mí mejor amiga Karen, qué siempre ha apoyado mis locuras, que ha estado en mis mejores y peores momentos, gracias a ella, esta etapa de mi vida fue maravillosa.



A la doctora Maru y al doctor Ricardo por compartir sus conocimientos conmigo, por la paciencia, la comprensión y el apoyo para poder realizar este trabajo.

A mis maestros y compañeros que fueron parte fundamental en esta etapa. Y sobre todo a esta maravillosa Universidad, por permitirme ser parte de ella, por todas las personas que conocí aquí y por cada experiencia.

¡Orgullosamente UNAM!
¡Por mi raza, hablará el espíritu!



ÍNDICE

1.-INTRODUCCIÓN	6
2.-OBJETIVOS	8
3.-BIOLOGÍA ÓSEA	9
3.1.-Tejido óseo	9
3.2.-Matriz ósea	12
3.3.-Células óseas	13
3.3.1.-Células progenitoras	13
3.3.2.-Osteoblastos	14
3.3.3.-Osteocitos	15
3.3.4.-Osteoclastos	16
3.4.-Tipos de osificación	18
3.4.1.-Osificación intramembranosa	18
3.4.2.-Osificación endocondral	20
3.5.-Remodelación ósea	21
4.- OSTEOPOROSIS	23
4.1.-Definición	23
4.2.-Epidemiología	24
4.3.-Clasificación	25
4.4.-Factores de riesgo	26
5.-MEDICAMENTOS ANTIRRESORTIVOS	29
5.1.-Bisfosfonatos	29
5.1.1.-Alendronato	31
5.1.2.-Ibandronato	33
5.1.3.-Zolendronato	35
5.1.4.-Pamidronato	36



5.1.5.-Residrónato	38
5.2.-Anticuerpos monoclonales	41
5.2.1.-Denosumab	41
5.2.2.-Evenity	43
5.3.-Calcitonina	46
5.4.-Estrógenos	47
6.- OSTEONECROSIS MANDIBULAR	48
6.1.-Definición	48
6.2.-Factores de riesgo	48
6.3.-Diagnostico	49
6.4.-Clasificación	50
6.5.-Tratamiento	52
CONCLUSIONES	54
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	56



1.-INTRODUCCIÓN

La osteoporosis por su elevada prevalencia constituye un problema de salud pública, ya que es la enfermedad ósea metabólica más frecuente en el mundo. Es una enfermedad multifactorial que se define como un trastorno del esqueleto que se caracteriza por una baja masa ósea y por la pérdida de la microarquitectura del tejido óseo, que predispone a un mayor riesgo de fractura.

Su prevalencia en México en mujeres y hombres mayores de 50 años de edad es de 17 y 9% en columna lumbar y de 16 y 6% en cadera, respectivamente. Se ha estimado que el riesgo de fractura de cadera a lo largo de la vida es de 8.5% en mujeres y 3.8% en hombres.

Se estima que la osteoporosis afecta a más de 75 mil personas en Estados Unidos, Europa y Japón. Está relacionada con 8.9 millones de fracturas al año, de las cuales 4.5 millones ocurren en América Latina y Europa.

El tratamiento de la osteoporosis comprende medidas no farmacológicas y tratamientos farmacológicos, principalmente terapias antirresortivas como los bisfosfonatos y los anticuerpos monoclonales. Los antirresortivos son un tipo de medicamento que ralentiza la pérdida gradual de huesos.

Con el paso del tiempo se ha asociado la ingesta de dichos medicamentos al desarrollo de osteonecrosis de los maxilares asociada a medicamentos, antes conocida como osteonecrosis mandibular por bisfosfonatos, el cual es un síndrome descrito el año 2003 por Marx.



Esto conlleva un gran riesgo para los pacientes que son tratados con dichos fármacos. Esta complicación tiene un impacto directo en la vida del paciente, las presentaciones para dichos medicamentos, pueden ser administrados por vía oral o parenteral y tienen diferentes riesgos de ocasionar osteonecrosis de los maxilares.

Dicho riesgo se asocia a varios factores entre los que se encuentran como principales, la vía de administración del medicamento y el tiempo de utilización. Es de suma importancia que todo odontólogo general o especialista conozca este riesgo y evite que se presente.

En este trabajo se realizó una búsqueda en la literatura actualizada, para poder hacer un análisis del uso de medicamentos antirresortivos en el tratamiento de la osteoporosis y describir el riesgo, las consecuencias y la prevalencia de desarrollar osteonecrosis de los maxilares por el uso de estos medicamentos.



2.-OBJETIVOS

Objetivo general:

- Evaluar los efectos que tienen los medicamentos antirresortivos utilizados en el tratamiento de osteoporosis en la cavidad oral.

Objetivos específicos:

- Realizar una búsqueda actualizada de los medicamentos antirresortivos más utilizados en el tratamiento de la osteoporosis.
- Determinar los factores de riesgo para desarrollar osteoporosis y su prevalencia en México.
- Evaluar los factores de riesgo para desarrollar osteonecrosis de los maxilares, en los pacientes que consumen medicamentos antirresortivos.



3.-BIOLOGÍA ÓSEA

3.1.- Tejido óseo

El tejido óseo es el principal constituyente del esqueleto y actúa como un soporte mecánico, da protección a los órganos del cuerpo, realiza la transmisión de las fuerzas generadas por los músculos, homeostasis mineral y, aloja y protege a la médula ósea roja que produce las células de la sangre.

Los huesos actúan como almacén de calcio, fosfato y otros iones que son liberados de manera controlada, para mantener en equilibrio las concentraciones de estos iones en los líquidos del cuerpo.¹

El hueso está formado a partir del mesénquima, que es un tipo de tejido conectivo especializado, formado a partir de células y material intercelular, llamada matriz ósea.¹ Es un tejido dinámico, que se destruye y regenera constantemente bajo el control de factores hormonales y físicos.³

La superficie externa de los huesos se encuentra revestida por cubiertas conectivas llamadas periostio y endostio.

El periostio envuelve al hueso con una vaina fibrosa de tejido conjuntivo fibroso, que contiene una red de vasos sanguíneos que se ramifican hacia los conductos de Volkmann; junto con algunos haces de fibra de colágeno llamadas fibras de Sharpey.² La capa más interna del periostio está formada por tejido conjuntivo de densidad más laxa y vascularizado, aquí podemos encontrar osteoblastos y sus precursores, así como células osteoprogenitoras inactivas. Posee potencial osteogénico, para la formación de hueso.³

El endostio es la capa que reviste a las cavidades medulares y está formado por una única capa de células aplanadas osteogénicas, la cual reviste las cavidades del hueso esponjoso, el canal medular, los conductos de Havers y los conductos de Volkmann.⁴

El periostio y el endostio tienen como función la nutrición del tejido óseo, proveer nuevos osteoblastos para el crecimiento y remodelación del hueso (Figura 1).⁴

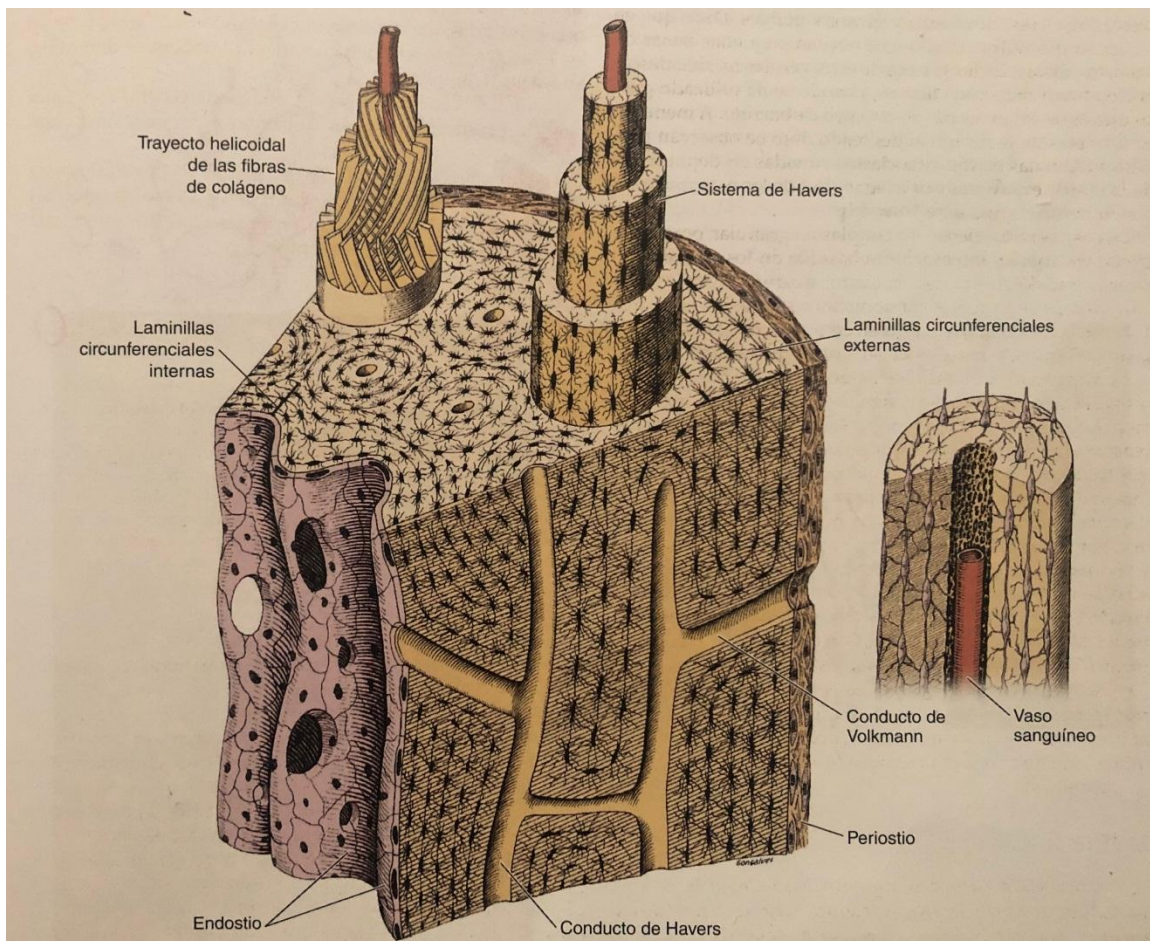


Figura 1. Estructura interna del hueso.⁴



Desde el punto de vista macroscópico, hay dos tipos de hueso dependiendo del patrón de colágeno que forme el osteoide, hueso cortical y hueso esponjoso (trabecular o hueso medular) (Figura 2).²

El esqueleto humano consta de un 80% de hueso cortical. El hueso cortical es la parte externa densa y compacta, y el hueso trabecular es la malla interna. El primero predomina en la diáfisis de los huesos largos y el último en las vertebrae, las epífisis de los huesos largos y la cresta ilíaca.²

El hueso cortical está compuesto en mayor parte por sustancia intercelular, que forma láminas. Las láminas se forman principalmente de fibras de colágena. Los osteocitos se ubican en pequeños espacios alargados llamados lagunas, que están en las láminas.² Estas láminas están dispuestas en una forma centrada alrededor de los conductos de Havers, formando así los sistemas de Havers u osteonas corticales. Este sistema está formado por los conductos de Havers que contiene 1 o 2 capilares, vasos linfáticos, fibras nerviosas y tejido conjuntivo.⁴

Los conductos de Volkmann son canales conductores de vasos, situados dentro de la corteza que corren en sentido perpendicular respecto al eje de la corteza que comunican los sistemas de Havers entre sí y con la superficie interna y externa del hueso.⁴

El hueso trabecular se caracteriza por la distribución irregular de fibras de colágena tipo I y numerosos osteocitos en la matriz, está formado por láminas, sin la formación de sistemas de Havers ni de Volkmann, ni vasos sanguíneos.³ La osteona trabecular es el elemento estructural básico del tejido óseo trabecular, que se entrelaza en diferentes direcciones y forman un retículo esponjoso. La medula ósea ocupa el espacio hueco intercomunicante que forma (Figura 2).⁴

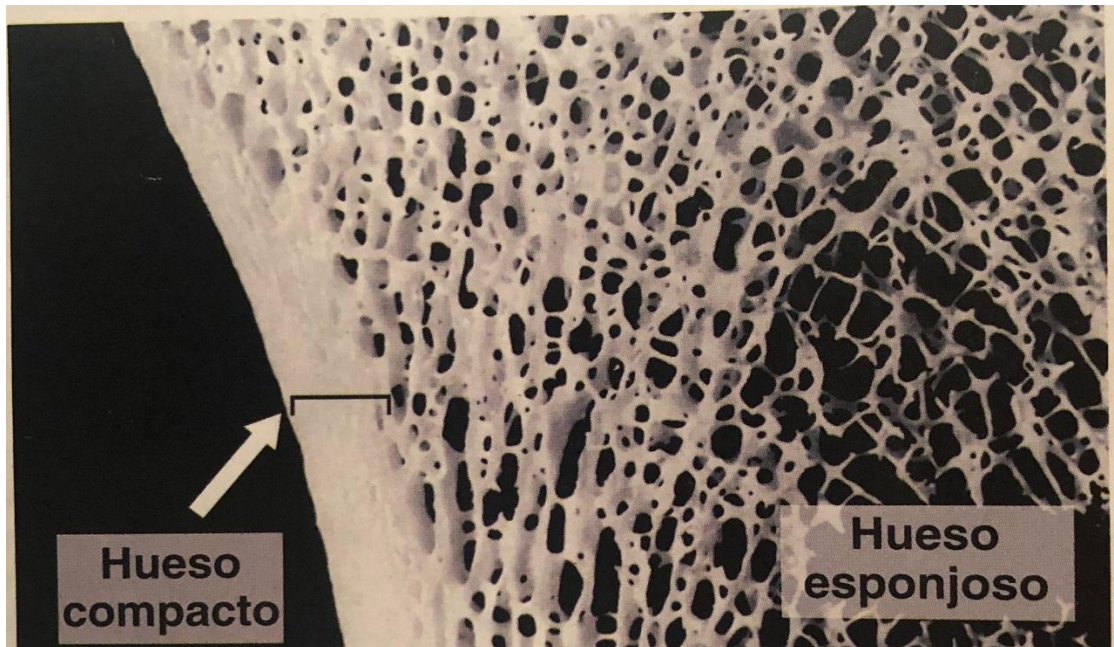


Figura 2. Corte de hueso donde se puede observar tejido óseo compacto y esponjoso.⁴

3.2.-Matriz ósea

La matriz ósea está formada por una porción inorgánica y otra orgánica.

El 65% del peso seco del hueso es materia inorgánica, y está formada principalmente por calcio y fosfato, así como por bicarbonato, citrato, magnesio, sodio y potasio.⁵

Los cristales de hidroxiapatita [$\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH}_2)$] están formados por calcio y fosfato, y tienen un tamaño aproximado de 40mm de largo, por 25mm de ancho, y 1.5 a 3mm de grosor. Están dispuestos de forma ordenada a lo largo de las fibras de colágena tipo I.⁵

La dureza y fuerza del hueso están dadas por la unión de los cristales de hidroxiapatita a la colágena.



Al descalcificarse los huesos por la pérdida de los componentes orgánicos, este conserva su forma original pero se torna muy flexible y puede fracturarse con facilidad.⁵

El componente orgánico de la matriz ósea, constituye el 35% del peso seco del hueso. El cual está formado por fibras de las cuales del 80 al 90% son de colágena tipo I, que se encuentran dispuestas en grandes haces de 50 a 70nm de diámetro.⁵

Las glicoproteínas que podemos encontrar en la matriz ósea, que al parecer se restringen al hueso, son osteocalcina y osteopontina que se unen a la hidroxiapatita, la última posee sitios de unión adicionales para las integrinas que se hallan en los osteoblastos y osteoclastos así como para otros componentes. La vitamina D estimula la síntesis de estas glucoproteínas.⁵

Otra proteína que podemos encontrar en la matriz es la sialoproteína, la cual tiene sitios de unión para componentes de la matriz e integrinas de osteoblastos y osteocitos, la cual participa en la adherencia de estas células a la matriz ósea.⁵

3.3.-Células óseas

Dentro del tejido óseo podemos encontrar cuatro tipos de células, las cuales llevan a cabo la formación, reabsorción y el modelado del hueso (Figura 3).²

3.2.1.-Células osteoprogenitoras

Se derivan de la célula troncal primaria y durante la formación de hueso se diferencian en osteoblastos y osteocitos.²



Esto ocurre principalmente durante la vida fetal y la etapa del crecimiento, pero en la edad adulta se puede ver en relación con la recuperación de una fractura.²

Se encuentran presentes en el periostio, en la médula y las estructuras de sostén dentro de la cavidad medular. Estas células propician la formación de osteoblastos.²

3.2.3.-Osteoblastos

Son células que se encargan de sintetizar y secretar matriz ósea orgánica (osteóide) para la formación del hueso. Esta matriz está formada por fibras de colágena tipo I, proteoglicanos y glucoproteínas.⁵

Se encargan de la producción de:

- RANKL (receptor para la activación del factor nuclear k-B).
- Osteocalcina, para la mineralización ósea.
- Osteopontina, para la zona de sellado entre los osteoclastos y el compartimiento subosteoclástico.
- Osteonectina, relacionada con la mineralización ósea.
- Sialoproteína ósea, se encarga de unir osteoblastos con la matriz extracelular.

A los osteoblastos los podemos localizar en la superficie del hueso en una disposición parecida a capas de células cuboidales.⁵

Después de la eliminación por exocitosis de sus productos secretores, estas células se rodean así mismas con la matriz ósea que ha formado y se convierte en osteocito, el espacio que ocupa se denomina laguna.⁵



En la membrana de los osteoblastos encontramos integrinas y los receptores para hormonas paratiroides. La unión de la hormona paratiroidea a estos factores, estimula a los osteoblastos para secretar ligando de osteoprotegerina (OPGL), el cual es un factor que induce la diferenciación de preosteoclastos en osteoclastos, lo que aumente la expresión de RANKL.⁵

Los osteoblastos también secretan factor estimulante de osteoclastos, que activan a estas células para resorber hueso.

Durante la formación de hueso, los osteoclastos secretan grandes concentraciones de fosfatasa alcalina, la cual se eleva en los valores sanguíneos, por lo que clínicamente se puede vigilar la formación de hueso, si se mide la concentración sanguínea de la fosfatasa alcalina.⁵

3.2.4.-Osteocitos

Se originan de los osteoblastos que al finalizar la formación de hueso, forman una capa de epitelio plano simple en la superficie ósea interna y externa donde no se observa actividad de osteoblastos u osteoclastos.⁵

Son células que se encuentran en el interior de la matriz ósea, ocupando lagunas. Podemos encontrar entre 20,000 a 30,000 osteocitos por mm³ de hueso, se disponen en todas las direcciones desde las lagunas, y se observan espacios estrechos, como los túneles llamados canalículos que alojan las prolongaciones citoplásmicas del osteocito.⁵

Los canalículos también contienen líquido extracelular que lleva nutrientes y metabolitos para nutrir a los osteocitos.²



Pese a parecer células inactivas, los osteocitos secretan sustancias necesarias para conservar el hueso. Podemos relacionar a estas células con la mecanotransducción, que al ser estimuladas causan tensión en el hueso y se liberan monofosfatos de adenosina cíclico (cAMP), osteocalcina y factor de crecimiento similar a insulina.³

Dentro de las lagunas depositan pequeñas cantidades de hueso, pero con el tiempo van perdiendo la capacidad de sintetizar proteínas.⁵

Estas células reconocen y responden a las fuerzas mecánicas, por lo que son de suma importancia para el proceso de modelado del hueso.⁵

3.2.4.-Osteoclastos

Su origen es hematopoyético y son pertenecientes a la familia de los monocitos/sarcófagos. Son las únicas células encargadas de la reabsorción del hueso.²

Para poder llevar acabo la reabsorción ósea, la matriz debe estar mineralizada. Esto es un requisito para todos los huesos que se encuentran recubiertos por osteoide o cartílago.²

Durante la osteoclastogénesis podemos observar tres factores importantes.

1. El receptor relacionado con TLF RANK (activador del receptor para el factor nuclear -kB [NF-kB]).
2. El ligando RANK (RANL).
3. Factor estimulante de colonia de macrófagos (M-CSF).

EL RANKL y el M-CSF son producidos por los osteoblastos y las células del estoma. La unión de RANKL al RANK activa el proceso de señalización de NF-Kb, que produce un aumento de la osteoclastogénesis.²

Otra proteína producida por los osteoblastos es la osteoprotegerina, la cual es miembro de la familia de los TNF, la cual suprime la interacción entre RANK y RANKL, por lo que inhibe la osteoclastogénesis.

El RANK es expresado por los precursores de osteoclastos.²

Los osteoclastos se encuentran en la superficie ósea en depresiones llamadas lagunas de Howship.²

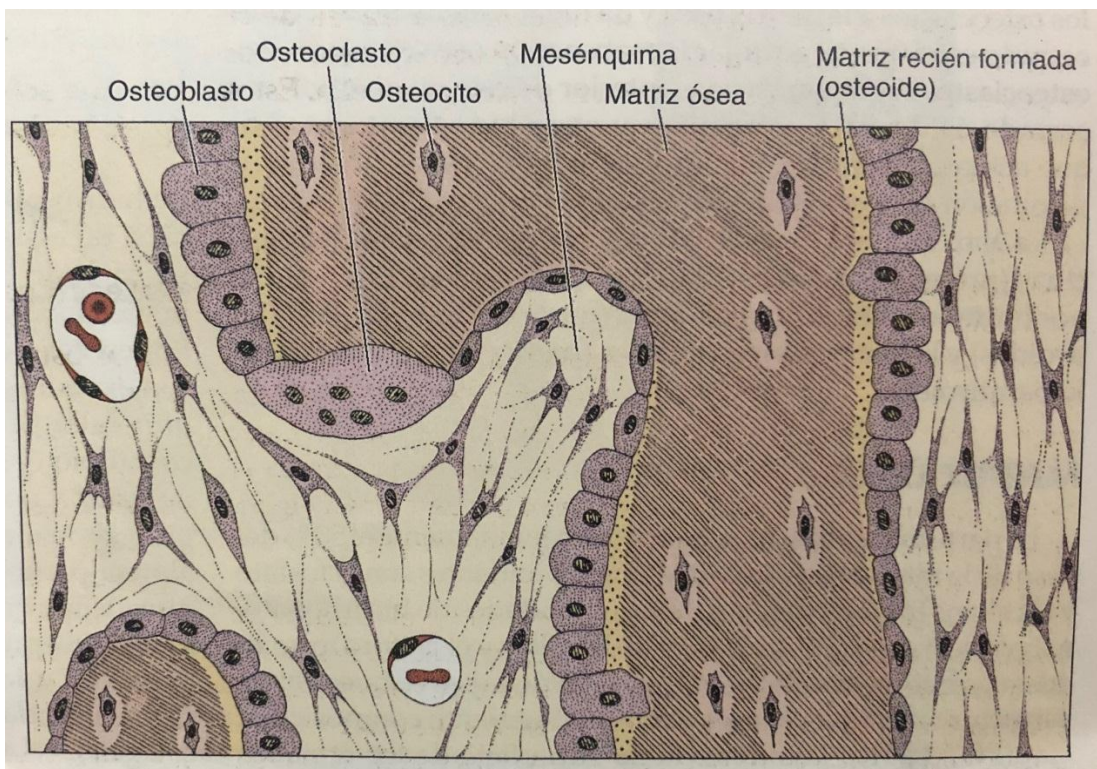


Figura 3. Células óseas.⁴



3.4.-Tipos de osificación

La osificación es la formación del hueso a través de los osteoblastos, se puede dar en dos procesos:

- La osificación intramembranosa
- La endocondral

La primera se le denomina intramembranosa debido a que la formación de hueso tiene lugar al interior de una placa membranosa densa de mesénquima, mientras que la segunda se da a partir de un modelo previo a base de cartílago.⁶ Existe una combinación entre la composición y/o formación y la resorción de los huesos, la cual podemos llamar proceso de remodelación, el cual existe a lo largo de nuestra vida, sin embargo se puede presentar de manera más lenta en un hueso secundario que en un primario.⁶

La osificación comienza desde la vida uterina ya que en el embrión existe un precursor de esqueleto que está formado solamente por tejido cartilaginoso hialino y mesénquima embrionario que ya cuenta con una forma predeterminada a partir de las seis semanas.⁶

3.4.1.-Osificación intramembranosa

Generalmente este tipo de osificación se da en los huesos planos como son; el hueso frontal, parietal, parte del occipital, del temporal y de los maxilares y la mayor parte de la clavícula, contribuye al crecimiento de huesos planos y al crecimiento en espesor de los huesos largos (Figura 4).⁷



Como su nombre lo dice, se da dentro de una membrana de tejido conjuntivo.⁷ En este proceso dichas membranas de tejido conjuntivo que son formadas por células mesenquimatosas se transforman en osteoblastos, los cuales en conjunto construyen un centro de osificación a partir del cual se va formando el hueso, en diferentes pasos como son:

- Agrupación de las células mesenquimatosas para transformar células osteoprogenitoras y consecuentemente los osteoblastos.
- Los osteoblastos segregan algunas sustancias como colágeno y matriz ósea, por los cuales queda rodeado.⁷
- Los osteoblastos pasan a ser osteocitos formando lagunas y canículos entre ellos.
- Se depositan sales minerales y calcio para endurecer la matriz ósea.⁶
- Aparecen las trabéculas para formar hueso esponjoso. Existe una lámina central de hueso esponjoso la cual se recubre por cada uno de sus lados por placas de tejido óseo compacto. Una vez formado, el hueso plano crece de tamaño mediante la adición de más hueso por sus bordes.⁷

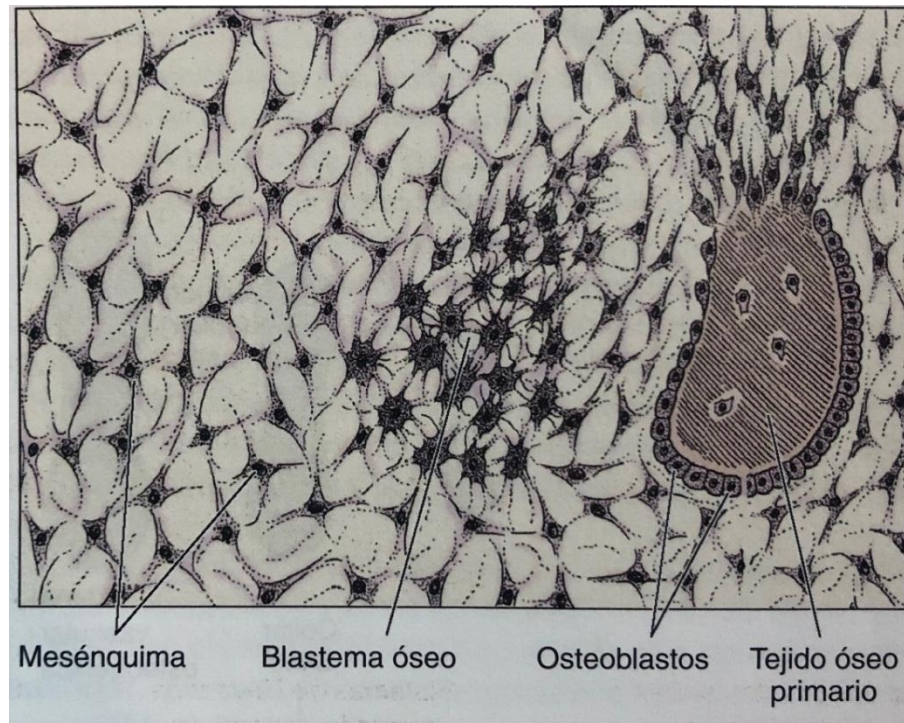


Figura 4. Osificación intramembranosa.⁸

3.4.2-Osificación endocondral

El término endocondral significa que el proceso se realiza desde el interior hacia el exterior. Se desarrolla sobre un modelo de cartílago hialino embrionario. Permite la formación de los huesos cortos y largos: huesos cartilagosos.⁷

Etapas en el centro de osificación endocondral:

Primera etapa

- Se hipertrofian los condrocitos en el tallo del molde hialino.
- La matriz cartilaginosa se hace más delgada.
- Calcificación de la matriz hialina.
- Degeneración y muerte de los condrocitos.⁸



Segunda etapa

- Invasión de vasos sanguíneos y células osteogénicas en cavidades que fueron dejadas por los condrocitos.
- Formación de osteoblastos y depósitos de componentes de matriz ósea.⁷

En conclusión, este tipo de osificación es el crecimiento longitudinal de los huesos largos. Transición de una diáfisis-epífisis.⁸

3.5.-Remodelación ósea

Es un proceso, en el cual se reemplaza tejido óseo envejecido, por tejido nuevo. La remodelación comienza durante la infancia y continúa durante toda la vida. Por lo que tiene lugar paralelamente a la modelación, durante el periodo de crecimiento.⁹

A diferencia de la modelación, la remodelación ósea se caracteriza porque la actividad de los osteoblastos y los osteoclastos está acoplada. La actividad remodeladora del hueso, requiere de un equilibrio entre las actividades osteoblásticas y osteoclásticas, trabajando en conjunto se denominan unidad remodeladora ósea. En el hueso sano de un adulto, ambas actividades están bien controladas, por lo que la masa total de hueso se mantiene constante.⁹

La unidad de remodelado ósea es la encargada de que la cantidad de tejido óseo que se reabsorbe, sea sustituida por una cantidad equivalente de tejido óseo, recién formado.⁹



Etapas en la remodelación del tejido óseo

- Comienza cuando un grupo de osteoclastos, inician la resorción del tejido óseo, con formación de un conducto cilíndrico del diámetro correspondiente a una osteona.
- Luego se produce el crecimiento interno de vasos sanguíneos recién formados.
- Los osteoblastos comienzan a depositar capas de tejido óseo laminar, sobre las paredes del conducto, rellenándolo y dando lugar a la formación de una osteona secundaria.⁹

El objetivo del proceso de remodelación ósea, es reemplazar el tejido óseo envejecido (que puede presentar microfracturas o contener osteocitos muertos) por tejido óseo nuevo de mayor calidad. Este proceso contribuye a la mantención de la homeostasis de iones de calcio.⁹

La remodelación ocurre con mayor frecuencia en el hueso trabecular que en el cortical (Figura 5).⁹

En adultos entre los 30 a 40 años, la remodelación es causal de pérdida gradual e irreversible de masa ósea, durante el resto de la vida. En cada unidad remodeladora se reabsorbe más hueso que el que se forma, provocando adelgazamiento de la estructura trabecular, llegando incluso a producir perforaciones. Entre las perforaciones no se vuelve a producir hueso, ya que los osteoblastos sólo actúan sobre superficies preexistentes.⁹

Tanto los osteoblastos, como los osteoclastos, son capaces de aumentar su actividad, en respuesta a una mayor demanda fisiológica, como la que produce un incremento de la actividad física, o una fractura ósea que requiere procesos de reparación y remodelado.⁹

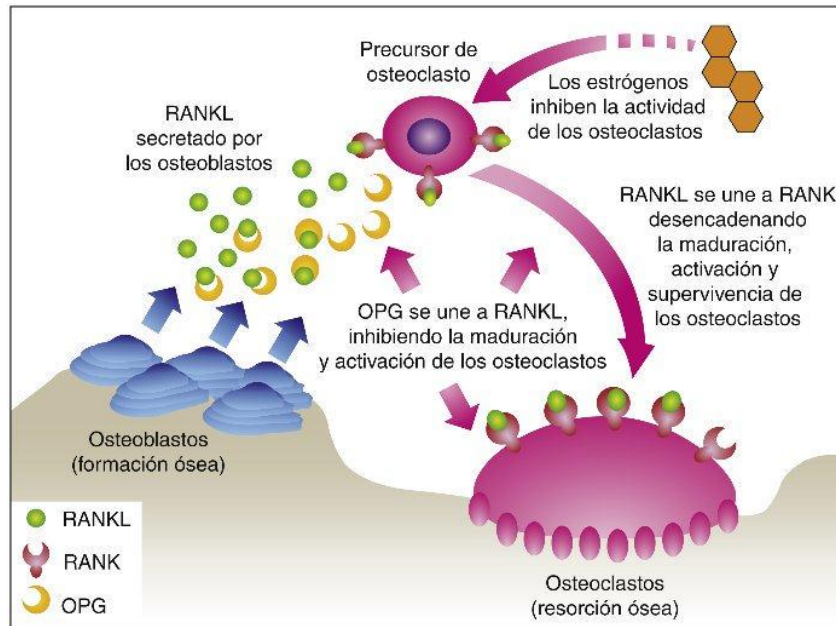


Figura 5. Remodelación ósea.¹⁰

4.-OSTEOPOROSIS

4.1.-Definición

La osteoporosis (OP) es una enfermedad del esqueleto que se caracteriza por una baja masa ósea y por la pérdida de la microarquitectura del tejido óseo, lo que predispone a una mayor fragilidad ósea y un mayor riesgo de fractura (Figura 6).¹¹

Esta definición incorpora dos elementos fundamentales, la cantidad y la calidad del hueso.¹¹

La densidad de masa ósea (DMO) o cantidad de hueso, se expresa en gramos de mineral por unidad de superficie (cm^2). La OMS en 1994 establece como patrón oro, a la densitometría o absorciometría de rayos X de doble energía (DXA), la única técnica aceptada para medir la DMO.^{11 14}

Un adulto promedio alcanza su valor máximo de masa ósea a los 35 años, la síntesis y reabsorción ósea son equivalentes, lo que permite que la masa esquelética sea constante.¹¹

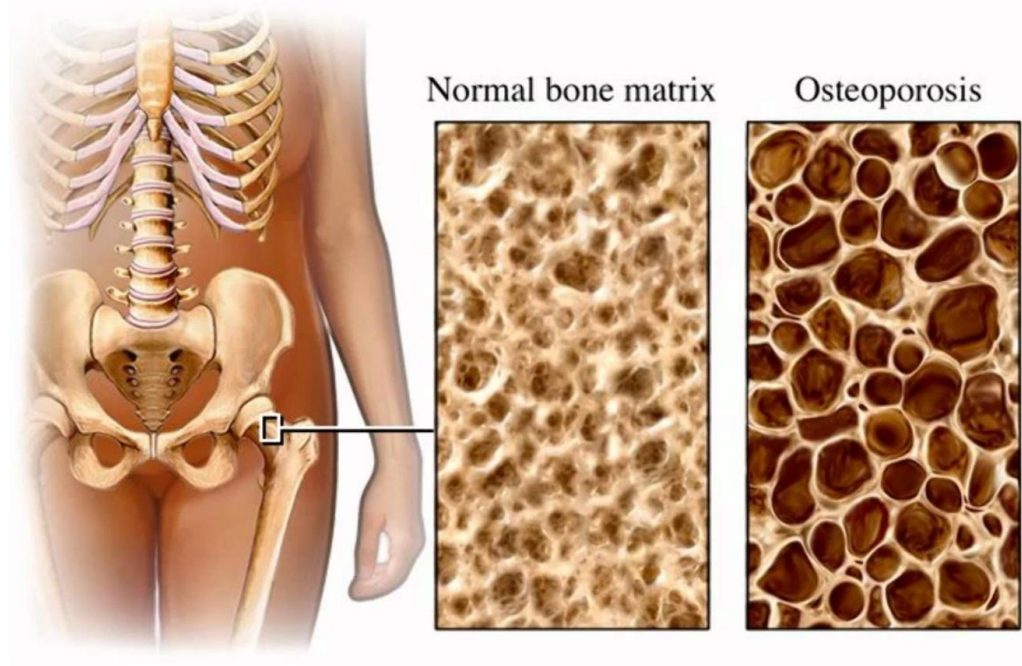


Figura 6. Hueso sano y hueso con osteoporosis.¹⁶

4.2.-Epidemiología

La OP es un problema de salud pública, tanto por su magnitud, ya que es la enfermedad metabólica ósea más frecuente, como por sus repercusiones socioeconómicas. Su prevalencia concreta es difícil de establecer, ya que es una enfermedad asintomática hasta la aparición de complicaciones.¹²



Su prevalencia aumenta con la edad y es mayor en las mujeres en una proporción 3-4/1, esto se debe a que en los hombres la masa ósea es mayor, a la falta de un equivalente de la menopausia y a una esperanza de vida más corta.^{13 14}

Se estima que la osteoporosis afecta a más de 75 mil personas en Estados Unidos, Europa y Japón. Está relacionada con 8.9 millones de fracturas al año, de las cuales 4.5 millones ocurren en América Latina y Europa.¹²

Su prevalencia en México en mujeres y hombres mayores de 50 años de edad es de 17 y 9% en columna lumbar y de 16 y 6% en cadera, respectivamente. Se ha estimado que el riesgo de fractura de cadera a lo largo de la vida es de 8.5% en mujeres y 3.8% en hombres.¹³

4.3.-Clasificación

La OMS clasificar a la OP basada en métodos densitométricos.¹³

Grados	DMO según la t-score
Normal	Mayor de - 1 DE
Osteopenia	Entre - 1 y - 2,5 DE
Osteoporosis	Menor de - 2,5 DE
Osteoporosis grave o establecida	Menor de - 2,5 + presencia de fracturas



Podemos clasificar a la OP atendiendo su etiología, como primaria o secundaria y estas a su vez, se subclasifican en una amplia variedad de causas.

La OP primaria se divide en idiopática juvenil y del adulto joven. Esta última se subdivide en tipo I (postmenopáusicas), y tipo II (senil).

La OP secundaria es aquella que se presenta como consecuencia de otra enfermedad o de su tratamiento.¹¹

4.4.-Factores de riesgo

Los factores de riesgo se pueden clasificar en modificables, los que están relacionados con el medio ambiente, hábitos, consumo de medicamentos y estilo de vida y en no modificables, aquellos que están relacionados con la estructura y genética del esqueleto.¹⁵

- Edad (en mujeres mayores a 65 años y en varones mayores de 70 años), los cambios fisiológicos suceden con la edad y están relacionados con la OP ya que la disminución de la actividad de los osteoclastos, la deficiencia de vitamina D, la baja absorción del calcio y el sedentarismo, condicionan la pérdida de hueso, mayor fragilidad del esqueleto y por ende la posibilidad de fractura.¹⁷
- Sexo, la incidencia en mujeres es mayor y está relacionada con la menopausia por la suspensión del efecto protector de los estrógenos, la corta pubertad en los hombres y la esperanza de vida, que es mayor en las mujeres que en los hombres.¹⁷
- Genética, la cantidad y calidad de hueso, se debe en parte a la herencia, lo que explica la variabilidad entre los sujetos que suele ser del 80%.¹⁷



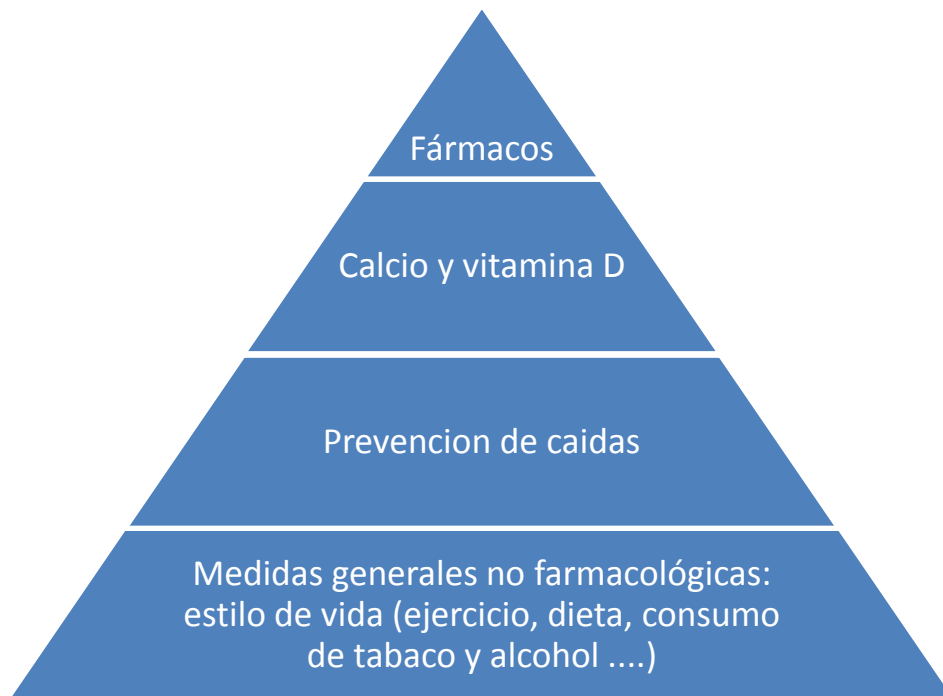
- La densidad mineral ósea, hay una gran relación entre DMO y OP. A menor DMO mayor probabilidad de OP y fractura.¹⁷
- Índice de masa corporal, cuando este es de 19 o menos (IMC:kg/m²) es considerado un factor de riesgo para la presencia de fracturas.¹⁷
- Menopausia, el efecto protector del estrógeno sobre el hueso termina con la menopausia, a partir de este momento podemos observar una pérdida de hueso, que lleva a una pérdida muy rápida de mineral óseo. Se calcula que se pierde de 2% a 3% del contenido mineral óseo anualmente.¹⁷
- Raza y grupo étnico, el riesgo de sufrir fracturas por fragilidad aumenta un 2.5% en mujeres de raza blanca con respecto a otras razas.¹⁵
- Dieta, el consumo de calcio es un factor determinante para la salud ósea en todas las etapas de vida. La vitamina D se encarga de la absorción y transporte de calcio.
- Estilo de vida, llevar una vida sedentaria, impacta directamente en el proceso de una adecuada remodelación y crecimiento óseo. El ejercicio favorece a la coordinación y balance neuro-muscular, el cual es determinante en los adultos mayores para disminuir el riesgo de caídas.¹⁷
- Medicamentos, el tratamiento con glucocorticoides (GC) está relacionado con la disminución de la DMO y el desarrollo de fracturas por fragilidad y se considera la causa más común de osteoporosis secundaria.¹⁷
- Alcohol, el consumo de bebidas alcohólicas está relacionado con un incremento de probabilidad de osteoporosis y fractura, ya que el etanol produce una toxicidad sobre las células óseas.
- Tabaco, el consumo de tabaco se relaciona con una menor DMO, la cual disminuye a medida que se deja el hábito, se puede normalizar en un periodo de 10 años. Tiene un efecto directo sobre el hueso y



afecta directamente los niveles hormonales que modula el remodelado.¹⁷

- Propensión a las caídas, un 30% de las personas mayores de 65 años, sufrirá una caída por año, de las cuales un 6% dará origen a una fractura. El riesgo de caídas aumenta un 50% después de los 80 años de edad.¹⁷

Las fracturas a causa de la fragilidad constituyen la única complicación clínica de la osteoporosis. Por lo tanto el tratamiento debe ir dirigido a disminuir dichas fracturas, para ello se cuentan con medidas generales no farmacológicas y con alternativas farmacológicas como los medicamentos antirresortivos.^{15 17}



Pirámide del tratamiento de la osteoporosis.¹⁵



5.-MEDICAMENTOS ANTIRRESORTIVOS

Los medicamentos antirresortivos son aquellos que ralentizan la pérdida gradual de huesos. El estrógeno, los bisfosfonatos, los anticuerpos monoclonales y la calcitonina son algunos de estos medicamentos.^{18 19}

5.1.-Bisfosfonatos

Los bisfosfonatos son análogos sintéticos de los pirofosfatos, con una alta potencia antirresortiva en el ciclo del remodelado óseo. Su uso médico inició en el año de 1970 para el tratamiento de la enfermedad de Paget y de la hipercalcemia maligna, pero fue en los años ochenta cuando se comenzó a usar en el tratamiento de la osteoporosis. Con los años se ha ampliado su comprensión y el conocimiento de los mecanismos farmacológicos y celulares de su funcionamiento, así como en la consolidación de su eficacia clínica.¹⁹

La estructura química de todos los bisfosfonatos comparten un átomo de carbono el cual está unido a 2 grupos fosfato (P-C-P), cuya carga negativa explica la afinidad por el tejido óseo. La potencia de acción proviene de las cadenas laterales unidas al núcleo común, y está demostrado que la presencia de compuestos nitrogenados en dichas cadenas laterales confiere la mayor actividad de los llamados bisfosfonatos de segunda generación.^{20 21}

Podemos dividir a los bisfosfonatos en dos tipos dependiendo de su estructura química y mecanismo de acción. Los bisfosfonatos más antiguos y menos potentes, también llamados de primera generación, contienen cadenas laterales (medronato, clodronato y etidronato) o un grupo clorofenilo (tiludronato). No contienen nitrógeno y se unen a moléculas de ATP que



incorporadas en osteoclastos, llegan a ser citotóxicas para estas células, alterando su función celular y produciendo apoptosis.^{19 20}

Los bisfosfonatos más potentes actúan inhibiendo a la farnesil pirofosfatasa sintasa, una enzima de la vía de síntesis del colesterol a partir del mevalónato. Estos bisfosfonatos contienen nitrógeno y suprimen indirectamente el proceso de geranil-geranilación de las proteínas, lo que a su vez inhibe la actividad osteoclástica. Esto condiciona que la presencia o no de nitrógeno en su molécula, conlleve diferencias de potencia in vitro.

Entre los bisfosfonatos nitrogenados, están los de segunda generación, que contienen un grupo nitrógeno en la cadena lateral, (pamidronato) su potencia es de 10 a 100 veces mayor que los de primera generación. Los de tercera generación contienen un átomo de nitrógeno con un anillo heterocíclico (risedronato y alendronato), son 10,000 veces más potentes que los de primera y segunda generación (Figura 7).^{21 22}

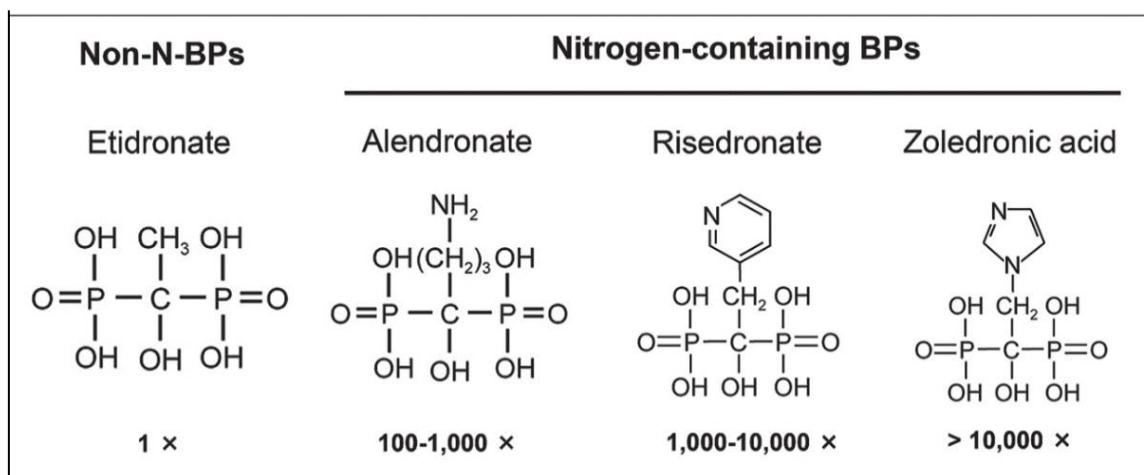


Figura 7. Estructura de los bifosfonatos.³¹

La absorción de los bisfosfonatos es muy baja por vía oral, no superior al 1% y aún menor si no se toman en ayunas, su vida media en plasma es de casi



1 hora. Sin embargo, una característica especial, es la vida media ósea que tiene, ya que es superior a los 10 años. La eliminación de los bisfosfonatos es por vía urinaria.^{23 24}

El mecanismo de acción que tienen los bisfosfonatos, es la inhibición selectiva de la acción osteoclástica en el ciclo del remodelado óseo. La acción antirresortiva que tienen estos medicamentos reduce el remodelado óseo y acelera de forma muy evidente la mineralización secundaria, producen un aumento rápido y relevante de la densidad mineral ósea (DMO).²⁵

El efecto antiosteoclástico se da tanto por frenar la diferenciación de células precursoras comunes, como por favorecer la apoptosis de osteoclastos maduros.¹⁹

5.1.1.-Alendronato

Nombre comercial:

FOSAMAX de 70mg, comprimidos.

Indicaciones terapéuticas:

Está indicado en el tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica. Reduce el riesgo de fracturas vertebrales y de cadera.²⁷

Posología:

La dosis recomendada es de un comprimido de 70mg una vez a la semana. No se ha establecido la duración adecuada del tratamiento con bisfosfonatos para la osteoporosis. La necesidad de continuar con el tratamiento debe ser reevaluada periódicamente, considerando los beneficios y riesgos potenciales del medicamento para cada paciente de forma individualizada, sobre todo tras cinco o más años de uso.²⁷



Para una adecuada absorción del medicamento se debe tomar como mínimo media hora antes de la primera comida, bebida o medicamento del día, con agua únicamente. Otras bebidas (incluida el agua mineral), los alimentos y algunos medicamentos pueden reducir la absorción de alendronato. Para facilitar la llegada al estómago y reducir la posible irritación local y esofágica, sólo se debe tomar por la mañana con un vaso con agua, no menos de 200 ml.^{27 28}

Los pacientes no deben triturar ni masticar el comprimido, ni permitir que se disuelva en la boca, debido a un peligro potencial de ulceración orofaríngea. Deben recibir suplementos de calcio y vitamina D si su ingestión con la dieta es inadecuada.^{27 28}

Mecanismo de acción:

Inhibe la actividad de los osteoclastos y la resorción ósea. Al unirse a las sales de calcio, el alendronato bloquea la transformación de fosfato de cálcico a hidroxiapatita por lo tanto, inhibe la formación, agregación y disolución de cristales de hidroxiapatita en el hueso.^{27 28}

Farmacocinética:

Se administra por vía oral. La absorción es muy baja, menos de 1%. Se une a las proteínas del plasma en un 78% aproximadamente. El fármaco no se metaboliza sino que es rápidamente eliminado del plasma, disminuyendo las concentraciones plasmáticas en un 95% en un plazo de 6 horas. Una vez fijado al hueso, el alendronato queda fijado a este tejido con una semi-vida de más de 10 años. Sin embargo, el fármaco unido al hueso no es activo en su totalidad, ya que la interrupción del tratamiento reduce la inhibición de la pérdida ósea.²⁸



Reacciones adversas:

Entre las reacciones reportadas por el uso de este medicamento están los trastornos del tracto digestivo como disfagia, enfermedad esofágica, gastritis, y úlceras. Riesgo de osteonecrosis mandibular, asociada a una extracción dental o infección local. En tratamiento prolongado para osteoporosis se han notificado casos de fracturas atípicas subtrocantéricas y diafisarias. Así como casos raros de reacciones cutáneas graves.²⁷

5.1.2.-Ibandrónato

Nombre comercial:

Bonviva

Indicación terapéutica:

Está indicado en el tratamiento de la osteoporosis en mujeres postmenopáusicas con riesgo elevado de fractura. Se ha demostrado una reducción en el riesgo de fracturas vertebrales; la eficacia en fracturas de cuello femoral no ha sido establecida.²⁹

Posología:

El ibandrónato se administra vía oral en comprimidos de 150mg una vez al mes, preferentemente el mismo día de cada mes, después del ayuno de 6 horas como mínimo y 1 hora antes del desayuno o de la primera bebida distinta del agua o de cualquier otro medicamento o suplemento por vía oral, incluido el calcio.^{29 30}

La paciente debe tomar el comprimido entero con un vaso con agua de 240ml, sentadas o de pie. Los comprimidos no se deben masticar ni chupar debido al peligro potencial de úlceras bucofaríngeas.²⁹



Mecanismo de acción:

Actúa en el tejido óseo, específicamente inhibe la actividad de los osteoclastos, sin interferir con el reclutamiento osteoclástico. La acción selectiva sobre el tejido óseo se debe a su alta afinidad por la hidroxiapatita, la cual constituye la matriz mineral ósea. Reduce la resorción ósea, sin tener efecto directo sobre la formación de los huesos.³⁰

Farmacocinética:

Tras la administración por vía oral, se absorbe rápidamente en el tracto gastrointestinal y sus concentraciones plasmáticas aumentan de forma proporcional a la dosis hasta los 50mg, siendo su aumento más que proporcional por encima de esta dosis. Las concentraciones plasmáticas máximas observadas se alcanzan entre 0.5 y 2 horas en ayuno y la biodisponibilidad absoluta fue del 0.6%.^{30 31}

Las concentraciones plasmáticas iniciales descienden rápidamente, hasta llegar a un 10% de los valores máximos en un plazo entre 3 y 8 horas después de una administración intravenosa u oral respectivamente.^{30 31}

Reacciones adversas:

Entre los efectos secundarios que se han relacionado con el uso de este medicamento son alteraciones del metabolismo óseo y mineral, riesgo de osteonecrosis mandibular, osteonecrosis del conducto auditivo externo, fracturas atípicas subtrocantéricas y diafisarias del fémur. La administración oral de bisfosfonatos puede causar irritación local de la mucosa gastrointestinal superior.³¹



5.1.3.-Zolendronato

Nombre comercial:

Aclasta

Indicaciones terapéuticas:

Tratamiento de la osteoporosis en mujeres postmenopáusicas y en hombres con riesgo elevado de fractura, incluidos los pacientes con fractura reciente de cadera por traumatismo de bajo impacto.^{32 33}

Posología:

Se administra por vía intravenosa, 5mg una vez al año, con un tiempo de perfusión no inferior a 15 minutos. En pacientes con una fractura reciente de cadera por traumatismo de bajo impacto, se recomienda administrar la perfusión dos o más semanas después de la reparación quirúrgica. Se recomienda un adecuado aporte de calcio y vitamina D.^{32 34}

Mecanismo de acción:

El ácido zoledrónico actúa en el hueso inhibiendo la resorción ósea mediada por osteoclastos.³³

Farmacocinética:

Después de la perfusión intravenosa, las concentraciones plasmáticas del ácido zoledrónico presentan un rápido descenso < 1% del pico después de 24 horas. No se metaboliza y se excreta aproximadamente en un 40% inalterado por vía renal.^{33 34}

Reacciones adversas:

Los efectos adversos más frecuentes en los ensayos clínicos fueron riesgo de osteonecrosis mandibular, que puede estar asociada a una extracción dental y/o infección local (incluida osteomielitis) en pacientes con cáncer.



Fracturas atípicas subtrocantéricas y diafisarias del fémur. Se debe considerar la posibilidad de osteonecrosis del conducto auditivo externo. Se han notificado casos esporádicos de osteonecrosis en otras localizaciones (incluyendo la cadera y el fémur). Los síntomas post-administración con una frecuencia en la primera infusión del 45%. Los síntomas más frecuentes fueron: fiebre, mialgia, cefalea, artralgia y síntomas pseudogripales.^{32 31}

5.1.4.-Pamidronato

Nombres comerciales:

- Aredia: inyectable de 15, 30 y 60mg.
- Aminonux: comprimidos de 100mg.

Indicaciones terapéuticas:

Se utiliza para la reducción de la morbilidad esquelética en pacientes con cáncer de mama avanzado que tienen metástasis osteolíticas. Otras indicaciones incluyen la osteoporosis postmenopáusica o la inducida por corticoides y la osteogénesis imperfecta.³⁶

Posología:

Tratamiento para osteoporosis:

a) Osteoporosis inducida por corticosteroides:

Administración intravenosa:

Adultos: se han utilizado dosis de 30 mg/día de pamidronato en una sola dosis cada tres meses durante 1 año en pacientes tratados crónicamente con 14 mg/día de prednisona por vía oral.³⁵



b) Osteoporosis postmenopáusica:

Administración intravenosa:

Adultos: se han utilizado infusiones semanales de 45 a 60mg hasta alcanzar una dosis media de 157.50 ± 9.28 mg/año (rango 120-180mg) en un mes y también infusiones trimestrales de 45 a 60 mg o semestrales de 90mg.³⁵

Administración oral:

Adultos: se han utilizado dosis de 150 mg/día durante 2 semanas cada 4 meses y dosis de 300 mg/día de pamidrónato durante 4 semanas cada 4 meses durante 2 años. Ambos tratamientos intermitentes fueron igualmente eficaces en la prevención de la pérdida ósea, si bien las dosis más altas obligaron a discontinuar el tratamiento en el 34% de los casos.³⁶

Mecanismo de acción:

El pamidrónato muestra los efectos farmacológicos similares a los del pirofosfato, una sustancia natural existente en el cuerpo, que inhibe la resorción ósea. La resorción del hueso libera un exceso de calcio en la sangre. El pamidrónato se fija a la matriz ósea mineralizada, en particular a los cristales de hidroxiapatita, reduciendo la solubilidad de la matriz y en consecuencia la resorción osteoclástica. El pamidrónato bloquea la fijación de los precursores de los osteoclastos a la matriz mineralizada, evitando que se transformen en osteoclastos maduros. El pamidrónato reduce la remodelación ósea y cuando se administra con la hidratación adecuada favorece la excreción urinaria de calcio. En la primera semana de tratamiento los niveles plasmáticos de calcio y los ratios calcio urinario/creatinina e hidroxiprolina/creatinina suelen retornar a la normalidad.³⁶



Farmacocinética:

El pamidrónato se absorbe poco por vía oral, siendo además, mal tolerado, de tal manera que su principal vía de administración es la endovenosa en infusión. La farmacocinética del pamidrónato es bifásica con una semi-vida de la fase alfa entre 1.8 y 3.5 horas y una semi-vida de la fase beta de 20 a 35 horas. El 46% del fármaco se excreta sin alterar en la orina de 120 horas, mientras que el resto es retenido en el cuerpo. Con el tiempo, el 100% de la dosis es eliminada a través de los riñones.³⁶

Reacciones adversas:

Las reacciones más frecuentes son fiebre y síntomas pseudo-gripales, rigidez, fatiga y dolor generalizado, reacciones en el lugar de infusión (dolor, enrojecimiento, hinchazón, induración, tromboflebitis), anorexia, náuseas; hipocalcemia, mareos, cefalea, somnolencia, convulsiones, psicosis; aumento de la presión arterial. Además, se han reportado fracturas atípicas subtrocantéricas y diafisarias del fémur, osteonecrosis (principalmente de mandíbula) predominantemente en pacientes con cáncer tratados con bisfosfonatos, incluyendo pamidrónato disódico

5.1.5.-Residrónato

Nombre comercial:

Actonel

Indicaciones terapéuticas:

El tratamiento de la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas. Prevención de la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas con riesgo aumentado de presentar osteoporosis. Prevención y tratamiento de la osteoporosis inducida por corticosteroides y tratamiento de la enfermedad ósea de Paget.³⁷



Posología:

La dosis recomendada en adultos para prevención y tratamiento de osteoporosis posmenopáusica, es de una gragea de 5 mg/día o de una gragea de 35 mg/semana (el mismo día de cada semana) por vía oral, por el tiempo que sea necesario.³⁸

Mecanismo de acción:

El risedrónato es un bisfosfonato piridinilo que se une a la hidroxiapatita ósea e inhibe la resorción ósea mediada por osteoclastos. De este modo se reduce el recambio óseo, mientras se preserva la actividad osteoblástica y la mineralización de los huesos.^{37 38}

Farmacocinética:

La absorción de risedrónato es de 1 hora después de administrar una dosis por vía oral, y su velocidad es independiente de la dosis en el rango estudiado, que es de 2.5mg a 30mg; dosis múltiples de 2.5mg a 5mg diarios, y hasta 50mg semanales.³⁸

La biodisponibilidad oral media de la gragea es 0.63%, y se reduce cuando el risedrónato sódico se administra con alimentos.

El risedrónato no absorbido se elimina intacto con las heces. Después de una administración oral, el perfil concentración-tiempo presenta tres fases de eliminación y una vida media exponencial terminal de 480 horas.³⁸

Reacciones adversas:

Cefalea, estreñimiento, dispepsia, náuseas, dolor abdominal, diarrea, gastritis, esofagitis, disfagia, duodenitis, úlcera esofágica, glositis, estenosis esofágica, dolor musculo esquelético, osteonecrosis del conducto auditivo externo, osteonecrosis de los maxilares y reacciones de hipersensibilidad y



cutáneas, incluidos angioedema, erupción generalizada y reacciones cutáneas bullosas.³⁸

Con respecto a los medicamentos antes mencionados, la incidencia de desarrollar osteonecrosis de los maxilares asociada a los medicamentos (OMAM) por ingesta de bisfosfonatos nitrogenados intravenosos es mucho más elevada, el riesgo estimado es de 0.8% con el pamidrónato y de 12% para el zoledrónato.³⁹

La OMAM por bisfosfonatos suele aparecer entre los 4 meses a 6 años de iniciado el tratamiento con bisfosfonatos. En el caso de los bisfosfonatos orales el tiempo medio de consumo es de 5.6 años, con un rango 3.3 a 10.2 años. Mientras que por vía intravenosa el tiempo de exposición es de 9,3 meses para el zoledrónato y 14.1 para el pamidrónato.

El 96% de estas publicaciones se asocian con la administración vía intravenosa de pamidrónato y zoledrónato, mientras que el 3% se ha asociado con bisfosfonatos orales, especialmente el alendronato.³⁹

La incidencia de OMAM debido al consumo de bisfosfonatos oral se estimó en 0.01% por el AAOMS, de 0.01-0.04% por la Asociación Europea de Cirugía Craneo-Maxilo-Facial (EACMFS), y 0.001-0.069% por el Grupo de Trabajo Internacional sobre Osteonecrosis de la Mandíbula. En Japón, la incidencia de OMAM debido a la administración por vía oral, se estimó que era de 0.01-0.02%.⁴⁰



5.2.-Anticuerpos monoclonales

Los anticuerpos monoclonales, también denominados inmunoglobulinas (Ig), son glicoproteínas especializadas que hacen parte de la inmunidad humoral; son producidas por las células del sistema inmune llamadas células B, que tienen la capacidad de reconocer otras moléculas específicas llamadas antígenos.⁴¹ La respuesta inmunológica específica se desarrolla cuando un organismo ha sido expuesto a uno o varios antígenos, originando una respuesta policlonal, es decir, la producción de anticuerpos contra un rango amplio de estructuras presentes en los antígenos. Por el contrario, la respuesta monoclonal se da por la selección de un solo clon activado de células B que produce un anticuerpo para un determinante antigénico único.⁴⁰

5.2.1.-Denosumab

El denosumab es un anticuerpo monoclonal IgG2 humano producido en una línea celular de mamíferos (células ováricas de hámster chino) mediante tecnología del ADN recombinante.^{42 42}

Forma farmacéutica:

Solución inyectable.

Cada jeringa contiene 60mg de denosumab en 1ml de solución (60 mg/ml).

Indicaciones terapéuticas:

Está indicado en el tratamiento para osteoporosis en mujeres posmenopáusicas y en varones con riesgo elevado de fracturas. En mujeres posmenopáusicas reduce significativamente el riesgo de fracturas vertebrales, no vertebrales y de cadera.⁴²



Tratamiento de la pérdida ósea asociada con la supresión hormonal, en hombres con cáncer de próstata con riesgo elevado de fracturas. En hombres con cáncer de próstata sometidos a supresión hormonal, reduce significativamente el riesgo de fracturas vertebrales. Tratamiento de la pérdida ósea asociada con el tratamiento sistémico a largo plazo con glucocorticoides en pacientes adultos con riesgo elevado de fracturas.⁴²

Posología:

La dosis recomendada de denosumab es de 60mg administrados en una única inyección subcutánea una vez cada 6 meses en el muslo, el abdomen o la parte superior del brazo. Se recomienda que los pacientes tomen suplementos adecuados de calcio y vitamina D.⁴²

Mecanismo de acción:

Denosumab es un anticuerpo monoclonal humano (IgG2) que se dirige y se une con gran afinidad y especificidad al RANKL, impidiendo la activación de su receptor, RANK, en la superficie de los precursores de los osteoclastos y en los osteoclastos. Al impedir la interacción del RANKL/RANK se inhibe la formación, la función y la supervivencia de los osteoclastos, lo que a su vez provoca la disminución de la resorción ósea en el hueso trabecular y cortical.⁴²

Reacciones adversas:

- Hipocalcemia
- Infecciones cutáneas
- Osteonecrosis mandibular
- Fracturas atípicas de fémur
- Diverticulitis
- Reacciones de hipersensibilidad relacionadas con el medicamento
- Dolor musculoesquelético



Probabilidades de desarrollar OMAM, por consumo de denosumab, por tiempo de ingesta.⁴²

Años	3 años	5 años	10 años
Probabilidad	0.04%	0.06%	0.44%

5.2.2.-Evenity

Evenity (romosozumab-aqqg) es un anticuerpo monoclonal que bloquea los efectos de la proteína esclerosina y funciona aumentando la formación de nuevos huesos principalmente .⁴³

Mecanismo de acción:

Inhibe la acción de la esclerostina, un factor regulador en el metabolismo óseo, aumenta la formación ósea y en menor medida, disminuye la resorción ósea. Los estudios en animales mostraron que romosozumab-aqqg estimula la formación de hueso nuevo en las superficies óseas trabeculares y corticales mediante actividad osteoblástica estimulante que resulta en aumentos en la masa ósea trabecular y cortical y mejoras en la estructura y resistencia ósea.⁴⁴

Farmacocinética:

Una dosis de evenity consiste en dos inyecciones, una inmediatamente después de la otra, administradas una vez al mes por un profesional médico. El efecto de formación ósea del evenity disminuye después de 12 dosis, por lo que no se deben usar más de 12 dosis. Si se necesita tratamiento para la osteoporosis después de las 12 dosis, las pacientes deben comenzar un tratamiento para la osteoporosis que reduzca la degradación ósea.⁴⁴



Absorción:

La mediana del tiempo hasta la concentración máxima de romosozumab-aqqg (Tmax) es de 5 días (rango: 2 a 7 días).^{43 44}

Eliminación:

Con romosozumab-aqqg farmacocinética no lineal con el aclaramiento de romosozumab-aqqg disminuyendo a medida que aumenta la dosis. El aclaramiento sistémico medio estimado de romosozumab-aqqg fue de 0.38ml / h / kg, después de una única administración subcutánea de 3 mg / kg. (La dosis recomendada aprobada para una mujer de 70kg cada 4 semanas).^{43 44}

Metabolismo:

La vía metabólica de romosozumab-aqqg no se ha caracterizado. Como una IgG2 humanizada se espera que el anticuerpo monoclonal, romosozumab-aqqg, se degrade en pequeños péptidos y aminoácidos a través de vías catabólicas de manera similar a la IgG endógena.⁴³

Reacciones adversas:

Evenity aumentó el riesgo de muerte cardiovascular, ataque cardíaco y accidente cerebrovascular en el ensayo con alendronato.⁴⁴

Entre los efectos secundarios comunes del evenity se encuentran el dolor articular y el dolor de cabeza. Eventos cardíacos adversos mayores, síntomas de infarto de miocardio y accidente cerebrovascular, reacciones de hipersensibilidad, que incluyen angioedema, eritema multiforme, dermatitis, erupción cutánea y urticaria. Hipocalcemia, osteonecrosis de la mandíbula, fractura femoral atípica.⁴⁴

La osteonecrosis de los maxilares, que puede ocurrir espontáneamente, generalmente se asocia con extracción de dientes y/o infección local con

curación tardía, y se ha informado en pacientes que reciben evenity. Él prescriptor debe realizar un examen oral de rutina antes de iniciar el tratamiento evenity.⁴³

En un estudio realizado, aleatoriamente controlado con un placebo en mujeres posmenopáusicas de 55 a 90 años con una duración de 12 meses, se presentó osteonecrosis de los maxilares un paciente durante el tratamiento con evenity.⁴⁴

La FDA concedió la aprobación del evenity a Amgen (Figura 7).⁴³



Figura 7. Evenity⁴³



5.3.-Calcitonina

Es una hormona endógena que se encarga de inhibir la reabsorción ósea. La calcitonina de salmón es aproximadamente 40-50 veces más potente que la humana; en la gran mayoría de los ensayos clínicos han sido desarrollados con ella. Su administración es subcutánea o por vía nasal, presentando esta un 25-50% de biodisponibilidad respecto a la subcutánea.⁴⁵

Indicaciones terapéuticas:

Osteoporosis posmenopáusica y senil. Osteoporosis causada por terapéutica con corticoides o por inmovilización. Osteólisis tumorales por cáncer. Osteoporosis y ostalgias asociadas a osteólisis y osteopenia. Enfermedad de Paget. Enfermedad de sudeck. Hipercalcemia y crisis hipercalcémicas.

Posología:

En osteoporosis posmenopáusica o senil y en su prevención, la dosis puede establecerse en 200 U.I. diarias o en días alternos. Existen varios esquemas de tratamiento, uno de ellos aconseja el tratamiento cíclico que consiste en administrar el medicamento en forma continua durante dos semanas, para luego descansar otras dos, y así sucesivamente durante 12 a 18 meses, periodo en el que se evalúa la respuesta a la terapia. El médico debe establecer el esquema que mejor se adapte al paciente en forma individual.

Mecanismo de acción:

Actúa directamente sobre los osteoclastos uniéndose a los receptores de membrana y produciendo un aumento en el monofosfato cíclico de (AMPc), interfiriere con los mecanismos de transporte a través de la membrana del fosfato y del calcio. Ayuda a mantener la homeostasis del calcio. La calcitonina reduce las concentraciones plasmáticas de calcio inhibiendo la resorción ósea.^{45 46}



La calcitonina incrementa la DMO a nivel lumbar y en el antebrazo. Reduce el riesgo de fractura vertebral y no presenta efectos sobre las fracturas no vertebrales. En pacientes con fracturas vertebrales osteoporóticas estables, se observó un gran efecto positivo en el control del dolor, la movilización y disminución del consumo de analgésicos. La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), siguiendo las directrices de la Comisión Europea ha suspendido la comercialización de los preparados de calcitonina intranasal.^{45 46}

Las conclusiones de los ensayos clínicos tomando en cuenta los riesgos/beneficios indican que el tratamiento prolongado con calcitonina intranasal se ha asociado a un incremento del número de tumores. Dada la existencia de otras alternativas terapéuticas, no se aconseja el uso de la calcitonina en el tratamiento de la osteoporosis. Permanece la calcitonina inyectable en la prevención de pérdida aguda de masa ósea debida a inmovilización repentina y en la enfermedad de Paget. Los tratamientos deben ser lo más cortos posibles y a la dosis mínima eficaz.^{45 46}

5.4.- Estrógenos

La terapia con estrógenos es eficaz en la prevención de la pérdida ósea y fracturas osteoporóticas en mujeres posmenopáusicas, como se demuestra en el estudio WHI. Sin embargo, los riesgos asociados son relevantes; se asocia a un aumento del riesgo de enfermedad coronaria, de cáncer de mama y accidentes cerebrovasculares, con un balance riesgo beneficio desfavorable. Por tanto, la terapia estrogénica no se recomienda para el manejo a largo plazo de condiciones crónicas como la OP posmenopáusica donde existen otras opciones terapéuticas.⁴⁷



6.- OSTEONECROSIS MANDIBULAR

6.1.-Definición

El diagnóstico de la osteonecrosis de los maxilares relacionada con medicamentos (OMAM) se estableció según la American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons (AAOMS) en pacientes con las siguientes características:⁴⁸

- Tratamiento actual o previo con fármacos antirresortivos o antiangiogénicos.⁴⁹
- Exposición ósea o fístula intra o extraoral en la región maxilofacial persistente más de 8 semanas.⁴⁹
- Ausencia de antecedentes de radioterapia o metástasis ósea en los maxilares.⁴⁹

6.2.-Factores de riesgo

- Vía de administración, potencia y duración de la terapia.⁴⁹
- Odontectomías, regularización de procesos alveolares, implantes dentales, cirugía paraendodóntica y periodontal que implique invasión al tejido óseo; zonas que cuentan con un grosor de tejido conectivo de no más de 2mm, como la línea milohiodea y exostosis óseas, aunado a la presencia de bacterias Gram negativas que estimulan la resorción ósea.^{50 51}
- Patología de base, pacientes con mieloma múltiple, cáncer de mama, cáncer de pulmón, osteopenia y osteoporosis, así como aquellos con tratamiento concomitante con corticoesteroides, ya que uno de sus efectos adversos es que pueden causar retraso en la cicatrización.^{50 51}



- Individuos de raza caucásica, mayores de 60 años y de sexo femenino están en mayor riesgo.⁵⁰

6.3.-Diagnóstico

La OMAM tiene origen multifactorial como la alteración en el equilibrio óseo, inhibición del ciclo celular de los queratinocitos, la disminución de la angiogénesis, así como la sobreinfección de la flora bacteriana oral y los microtraumatismos de los maxilares.⁵²

Se presenta con mayor frecuencia en un rango de edad de 56-71 años, en el sexo femenino. De acuerdo con diferentes estudios es más frecuente la afección mandibular en un 78%, posiblemente por ser un hueso de menor irrigación que el maxilar, además de estar irrigada por una arteria terminal; la afección a la maxila se observa en el 16% y en ambos sitios en un 5%.^{52 53}

La presentación típica es una zona de exposición ósea de dimensiones variables indolora y con tumefacción de los tejidos blandos adyacentes, además puede haber olor fétido, ulceración, sensibilidad dental, ardor, movilidad dental, parestesias, deformidad, dificultad para comer, hablar, limitación en la higiene bucal, fiebre y adenopatías submandibulares dolorosas no adheridas.^{54 55}

Los estudios de imagen no son específicos. La radiografía convencional, la tomografía computarizada y la resonancia magnética exhiben lesiones osteolíticas con compromiso de corticales, que se alternan con zonas de osteosclerosis y ocasionalmente edema en el tejido blando, definiendo su extensión. Por lo que para emitir un diagnóstico es indispensable el estudio histopatológico (Figura 8) .^{55 56}

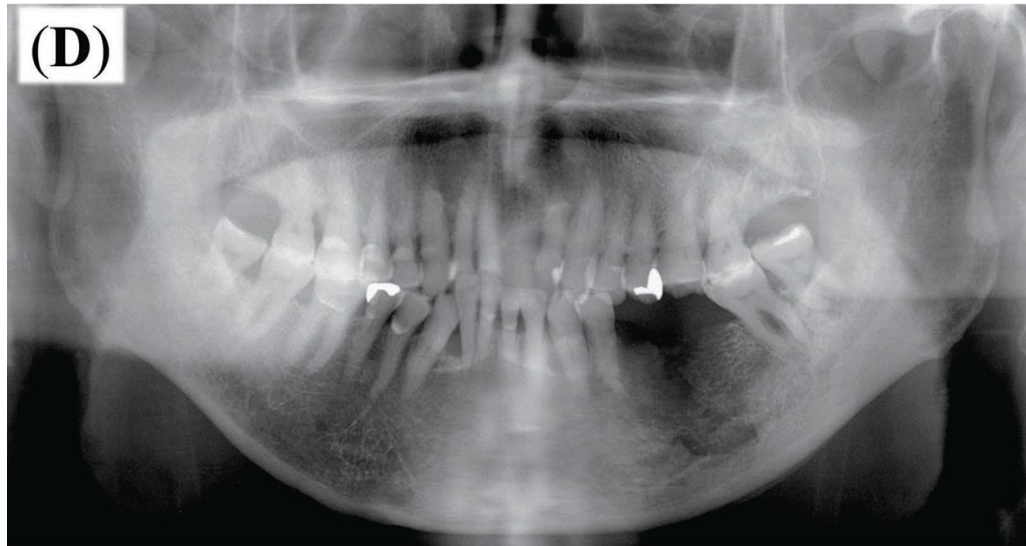


Figura 8. Radiografía de un paciente con OMAM.⁴⁰

La patogenia de la OMAM es desconocida, pero se asocia a la acción de los medicamentos sobre el metabolismo del Ca/P y los osteoblastos, que indirectamente inhiben la neoangiogénesis ósea y lesionan el endotelio de los pequeños vasos. El estrés constante al que están sometidos los maxilares, puede producir micro fracturas y el hueso se vuelve frágil y es incapaz de reparar estas micro-fracturas. Estas microfracturas expuestas al medio oral (como en el caso de una exodoncia) son infectadas por la flora y evoluciona hacia una osteomielitis que destruye el hueso.⁴⁰

6.4.-Clasificación

La misma AAOMS define los siguientes grados o estadios:⁴⁸

- Grado 0. No hay exposición de hueso necrótico pero hay síntomas clínicos inespecíficos. (Dolor sin causa aparente).
- Grado 1. Exposición de hueso necrótico, asintomático y sin signos de infección aguda (Figura 9).⁴⁸



Figura 9. Osteonecrosis mandibular grado 1.³⁹

- Grado 2. Exposición de hueso necrótico asociado a dolor y signos de infección (Figura 10) .⁵⁸



Figura 10. Osteonecrosis mandibular grado 2. ⁴⁰

- Grado 3. Exposición de hueso necrótico asociado a dolor, signos de infección, fístula cutánea y evidencia clínica o radiográfica de secuestro óseo u otra complicación (como fracturas) (Figura 10) .⁵⁸



Figura 10. Osteonecrosis mandibular grado 3.⁶⁰

6.5.-Tratamiento

La Asociación Americana de Cirujanos Orales y Maxilofaciales propone seguir un protocolo de tratamiento de acuerdo con el estadio:

- Estadio 1: se realizara una medición en milímetros del tamaño de la lesión; se sugiere la suspensión de los bifosfonatos; realizar enjuagues de clorhexidina al 0.12% tres veces al día durante 15 días. Realizando un control evolutivo a los 15 días y al mes.⁵⁹
- Estadio 2: está indicado el tratamiento con antibioticoterapia junto con AINE, siendo como primera elección amoxicilina con ácido clavulánico cada 12 horas durante 15 días.⁵⁹
- Estadio 3: se debe realizar la eliminación del secuestro óseo y, si se requiriera, la odontectomía de los dientes involucrados, con irrigación del lecho con clorhexidina al 0.2% y cierre con material reabsorbible.⁵⁹



Tratamientos alternativos:

La complementación con el uso de la cámara hiperbárica se sustenta en que la apoptosis osteoclástica promovida por el nitrógeno de los bifosfonatos, puede suprimirse mediante citocinas osteoclastogénicas, conocidas por su sensibilidad al oxígeno.⁵⁹

Para la prevención es prioritario lograr que tenga un adecuado control y remoción de placa dentobacteriana, eliminar lesiones cariosas a través de procedimientos restauradores conservadores e identificar órganos dentarios con mal pronóstico, los cuales deberían ser extraídos antes de iniciar el tratamiento con bisfosfonatos. Se debe evaluar al paciente de forma interdisciplinaria, entre odontólogo, cirujano maxilofacial y especialista que indicó el tratamiento con bifosfonatos.⁵⁹



CONCLUSIONES

Después de realizar una búsqueda exhaustiva en la literatura, podemos concluir que la prevalencia de osteoporosis en México es alta, se estima que el riesgo de fractura de cadera es de 8.5% en mujeres y 3.8% en hombres a lo largo de su vida, y al ser los medicamentos antirresortivos la primera elección de tratamiento farmacológico, el riesgo de desarrollar OMAM es mayor.

Desde el 2003 hasta el 2016 se reportaron al menos 865 casos de osteonecrosis de los maxilares asociados al consumo de bisfosfonatos, el 96% de estas publicaciones se asocian con la administración vía intravenosa de pamidronato y zoledronato, mientras que el 3% se ha asociado con bisfosfonatos orales, especialmente el alendronato.

Las probabilidades de desarrollar OMAM, por consumo de denosumab, se asocian con el tiempo de consumo, siendo este del 0.04% en los 3 primeros años.

En la actualidad contamos con nuevos medicamentos para el tratamiento de osteoporosis como evenity, sin embargo la OMAM aun sigue siendo un efecto secundario.

A pesar de que en la actualidad podemos encontrar una amplia fuente de información con respecto al uso de medicamentos antirresortivos, muchos odontólogos relacionan la osteonecrosis de los maxilares solo al consumo de bisfosfonatos, dejando de lado los anticuerpos monoclonales, lo que implica un riesgo para los pacientes que consumen estos fármacos.



Es necesario contar con la información adecuada para poder brindar un tratamiento seguro a los pacientes con osteoporosis, es de suma importancia una estrecha relación entre médicos y odontólogos, para disminuir los factores que puedan desencadenar una OMAM en los pacientes tratados con estos medicamentos.

Como odontólogos, debemos tener los conocimientos necesarios para diagnosticar, prevenir y tratar la OMAM.



REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Abbas A, Kumar v, Aster J. Robbins y Cotran Patología estructural y funcional. 9ª.ed. China: Editorial Elsevier, 2015. Pp. 1179-1189
2. Rubin R, Strayer D, Rubin E. Patología: fundamentos clinicopatológicos en medicina. 6ª. Ed. Barcelona, España: Editorial Lippincott, 2012. Pp.1199-1208
3. Bravo P. Histología Básica Fundamentos de Biología Celular y del Desarrollo Humano. 1ª ed. México: Editorial Medica Panamericana. 2015. Pp. 297-316
4. Junqueira L, Carneiro J. Histología Básica Texto y Atlas. 6ª ed. España: Elsevier Masson. 2005. Pp. 136-153
5. Gartner L, Hiatt J. Texto Atlas de Histología. 3ª ed. China, McGraw-Hill Interamericana. 2008. Pp. 131-156.
6. Osificación intramembranosa: Sitio disponible en: <http://academico.upv.cl/doctos/KINE-6013/%7B7FB8C971-4846-45EF-AA91-3C0858B92EC0%7D/2012/S2/Tejido%20oseo.pdf>
7. Tipos de osificación. Osificación intramembranosa y endocondral: Sitio en internet disponible en: <https://accessmedicina.mhmedical.com/content.aspx?bookid=1476§ionid=95224077>
8. Fernández T. Hernández I. Gracia M. Canto M. Blanco L. Bases fisiológicas de la regeneración ósea II: El proceso de remodelado. Medicina. oral patología oral cirugía bucal. 2006 Abr 2019 Oct 15; 11(2): 151-157.
9. Lafita J. Fisiología y fisiopatología ósea. Anales Sis San Navarra. 2003: 7-17.
10. Hermoso M. Clasificación de la osteoporosis: Factores de riesgo. Clínica y diagnóstico diferencial. Anales Sis San Navarra. 2003: 29-52.



11. Rank J. Planas J. Pérdida de masa ósea en pacientes con cáncer de próstata sometida a deprivación androgénica. *Actas Urológicas Españolas*. 2011; 35: 234
12. Oria E. Factores preventivos y nutricionales de la osteoporosis. *Anales Sis San Navarra*. 2003; 26: 81-90.
13. Guzmán K. Pazmiño A. Ortiz L. Ocaña J. La osteoporosis posmenopáusica. Su vigencia como problema de salud actual. *Rev Cuba Reumatol*. 2018; 20(1): 1-9.
14. Recomendacionessobreosteoporosiscom. Recomendaciones SER sobre osteoporosis. Sitio disponible en: https://www.ser.es/wp-content/uploads/2018/03/Recomendaciones_OP_DEF.pdf
15. Álvarez R. Mendoza F. Torre F. Callejo A. Arizaga A. Actualización en el tratamiento de la osteoporosis: manejo desde una unidad del dolor (1.ª parte). *Rev. Soc. Esp. Dolor*; 21(6): 328-337.
16. Rivero S. Temas de osteoporosis y otras enfermedades óseas. *Rev. méd. Chile*. 2012 Junio; 140(6): 822-823.
17. Huesoconosteoporosiscom. Sitio disponible en: <https://www.cancercarewny.com/content.aspx?chunkid=103555>
18. Erviti J.. Utilización de fármacos para la osteoporosis. *Anales Sis San Navarra [Internet]*. 2003 [citado 2019 Oct 15] ; 26(Suppl 3): 107-121.
19. Carranza F. Gimeno E. Martínez G. Molecular Basis for the Mechanism of Action of Biphosphonates. *Hospital Universitario*. Madrid. 12 de Octubre.
20. Fleisch H. Biphosphonates: Mechanism of action..*Endocr Rev*, 19 (1998), pp. 80-100
21. Vidal M. Medina C. Torres L. Seguridad de los bifosfonatos. *Rev. Soc. Esp. Dolor*. 2011 Feb; 18(1): 43-55.



22. Marx R. Oral and intravenous bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws, history, etiology, prevention, and treatment. Chicago: Quintessence Publishing Co. Inc., 2007. p. 1-96. Migliorati CA. Bisphosphonates and oral cavity avascular bone necrosis. J Clin Oncol 2003; 21: 4253-4.
23. Reid I. Osteonecrosis of the jaw - Who gets it, and why? Bone. 2009;44:4-10. León A. A time for perspective on bisphosphonates. J Oral Maxillofacial Surgery 2004; 65: 527-534.
24. Reid J. Bisphosphonates: new indications and methods of administration. Curr Opin Rheumatol, 15 (2003), pp. 458-63
25. Reyes M. Troche C. Utilización de bisfosfonatos en las enfermedades de los huesos. Rev Cubana Farm. 2012 Dic; 46(4): 457-469.
26. Reska A. Rodan G. Bisphosphonate mechanism of action. Curr Rheumatol Rep. 2003;5:65-74.
27. Mycek M. Farmacología. 2a. Edición. México: Editorial McGraw Hill, 2004: 559-560
28. Alendronatocom. Alendronato: Vademecum. Sitio disponible en: <https://www.vademecum.es/principios-activos-alendronico+acido-m05ba04>
29. Ibandronatocom. Ibandronato. Sitio disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/74407/FichaTecnica_74407.html
30. Reginster J. Adami S. Lakatos P. Greenwald M. Stepan J. Silverman S. Efficacy and tolerability of once-monthly oral ibandronate in postmenopausal osteoporosis: 2 years results from the MOBILE study. Ann Rheum Dis 2006;65:654-661.
31. Delmas P. Adami S. Strugala C. Stakkestad J. Reginster J. Felsenberg D. Intravenous ibandronate injections in postmenopausal women with osteoporosis: one year results from the dosing



- intravenous administration study. *Arthritis Rheum* 2006;54:1838-1846.
32. Rizzoli R. Reid D. Ibandronate: an IV injection for the treatment for postmenopausal osteoporosis. *Bone* 2007;41:s24-s28.
33. Reid I. Brown J. Horowitz Z. Richardson P. Trechsel U. Intravenous zoledronic acid in postmenopausal women with low bone mineral density. *NEJM* 2002;346:653-661
34. Black D. Delmas P. Eastell R. Reid I. Boonen S. Cauley J. Once-Year Zoledronic Acid for Treatment of Postmenopausal Osteoporosis. *NEJM* 2007; 356:1809-1822.
35. Ácido Zledrónico com. Ácido Zledrónico: Vademecum. Sitio disponible en: <https://www.vademecum.es/principios-activos-zoledronico+acido-m05ba08>
36. Marx R. Pamidronate (aredia) and zoledronate (zometa) induced avascular necrosis of the jaws: A growing epidemic. *J Oral Maxillofac Surg.*, 61 (2003), pp. 1115-1117
37. Pamidronatocom. Pamidronato: Vademecum. Sitio disponible en: https://www.vademecum.es/equivalencia-lista-pamidronato+disodico+90+mg-peru-m05ba03-pe_1
38. Mortensen L. Charles P. Bekker J. Digennaro J. Johnston C. Risedronate increases bone mass in early postmenopausal population: two years for treatment plus one year for follow-up. *J Clin Endocrinol Metabol* 1998;83:396-402
39. Risedronatocom. Risedronato: Vademecum. Sitio disponible en: https://www.vademecum.es/medicamentorisedronato+semanal+ratiopharm_34145
40. Cardona F. Bagán J. Sáinz E. Figuerido J. Giner F. Vidán F. Osteonecrosis de los maxilares por bisfosfonatos: Actualización y puesta al día. *Anales Sis San Navarra*. 2009 Dic: 32(3): 423-437.



41. Takahiko S. Antiresorptive Agent-Related Osteonecrosis of the Jaw (ARONJ): A Twist of Fate in the Bone, 2019, Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Tokyo Dental College, Tokyo, Japan 247, 75-86
42. Rivero A. Anticuerpos monoclonales anti-Rh(D): antecedentes y estado actual. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter. 2000 Abr; 16(1): 30
43. Denosumabcom. Denosumab: PLM. Sitio disponible en: https://www.medicamentosplm.com/Home/productos/prolia_solucion/2506/101/44450/146
44. FDA aprueba Evenity. Sitio disponible en: <http://www.pmfarma.com.mx/noticias/15630-fda-aprueba-evenity-ucb-y-amgen-para-osteoporosis-en-posmenopausicas-con-alto-riesgo-de-fractura.html>
45. Evenity [prescribing information]. Thousand Oaks, CA: Amgen Inc.; April 2019.
46. Mehta N. Malootian A. Gilligan J. Calcitonin for osteoporosis and bone pain. Curr Pharm Des 2003; 9(32):2569-2576.
47. Chesnut C. Azria M. Silverman S. Engelhardt M. Olson M. Mindeholm L. Salmon calcitonin: a review of current and future therapeutic indications. Osteoporos Int 2008;19:479-491
48. Gallagher J. Role of estrogens in the management of postmenopausal bone loss. Rheum Dis Clin N Am 2001;27(1):143-162
49. Ruggiero S. Dodson T. Fantasia J. Goodday R. Aghaloo T. Mehrotra B. et al. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw-2014 update. J Oral Maxillofac Surg., 72 (2014), pp. 1938



50. Diaz S. Naval L. Muñoz M. Sastre J. Rodríguez F. Gil J. Manejo de la osteonecrosis maxilar asociada al uso de medicamentos en virtud de su estadio clínico: análisis de 19 casos. Elsevier Hospital Universitario de La Princesa, Madrid, España DOI: 10.1016/j.maxilo.2017.06.001
51. Gaudin E. Seidel I. Bacevic M. Rompen E. Lambert F. Occurrence and risk indicators of medication-related osteonecrosis of the jaw after dental extraction: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Periodontol.* 2015 42: 922–932. doi:10.1111/jcpe.12455.
52. Albu-Stan I. Albu D. Cerghizan D. Eremie L. Janosi K. Balos M. Copotolu C. Medication-related osteonecrosis of the jaw: a brief review, treatment and practical guidelines for Dentist. *Journal of Interdisciplinary Medicine.* 2017 2(2):117-121.
53. Khan A. Morrison A. Cheung A. Hashem W. Compston. Osteonecrosis of the jaw (ONJ): diagnosis and management in 2015. *Osteoporos Int.* Mar. (2016). 27(3):853-859.
54. Ocampo K. Barrera J. Robles J. Díaz A. García L. Presentación inusual de osteonecrosis maxilar con invasión a seno. Caso clínico. *Rev. Odont. Mex.* 2017 Dic; 21(4): 267-272.
55. Damm D. Jones D. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: a potential alternative to drug holidays. *Gen Dent.* (2013). 61:33.
56. Filleul O. Crompton S. Saussez S. Bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw: a review of 2,400 patient cases. *J Cancer Res Clin Oncol.* Aug. (2010). 136(8):1117-24. doi: 10.1007/s00432-010-0907-7.
57. Fliefel R. Trölzsch M. Kühnisch J. Ehrenfeld M. Otto S. Treatment strategies and outcomes of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ) with characterization of patients: a systematic review. *Int J Oral Maxillofac Surg.* (2015). 44: 568-585.
58. Agarwal P. Rao N. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws. *Indian J Dentist Res.* (2012). 23: 107-11.



59. Beth-Tasdogan N. Mayer B. Hussein H. Zolk O. Interventions for managing medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ). Cochrane Database of Systematic Reviews Protocol. Issue 11. (2016). Art.
60. Khan A. Morrison A. Hanley D. Felsenberg D. McCauley L. O’Ryan F. Diagnosis and Management of Osteonecrosis of the jaw: a systematic review and international consensus. J Bone Miner Res. (2015). Jan;30(1):3- 23.
61. Osteonecrosis mandibularcom. Osteonecrosis. Sitio disponible en: <http://odontoblog.com.mx/category/uncategorized/page/3/>