



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

OSTEONECROSIS MANDIBULAR RELACIONADA CON
MEDICAMENTOS.

Vo.Bo. Esp. Juan Carlos López Lastra

TESINA

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

CIRUJANA DENTISTA

P R E S E N T A:

JESICA MONSERRAT RIVERA FLORES

TUTOR: Esp. JUAN CARLOS LÓPEZ LASTRA



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.

Agradecimientos

Al término de esta etapa quiero agradecer a mis padres por todo su apoyo incondicional, por brindarme todo lo que tengo, el cariño y la confianza recibida por ayudarme a crear metas y cumplirlas, a siempre ver el lado positivo y seguir creciendo. A mis hermanos y familia que siempre me animaron y motivaron para seguir adelante.

A mi tutor por el apoyo brindado, por su tiempo, consejos y conocimientos compartidos.

A mis amigos por su compañía consejos y buenos momentos, la ayuda y las anécdotas durante todos estos años. Hicieron este camino mucho más ameno y feliz.

A mis pacientes, quienes depositaron su confianza y permitieron desarrollarme profesionalmente durante la carrera.

A la Universidad Nacional Autónoma de México mi alma mater y a mi Facultad de Odontología, gracias por brindarme el honor de pertenecer a ellas por tanto aprendizaje y tantas experiencias.

Orgullosamente UNAM.

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN	5
1. ANTECEDENTES	7
2. TEJIDO ÓSEO	9
2.1. Tipos celulares	9
2.2. Tejido óseo compacto	17
2.3. Tejido óseo esponjoso	18
2.4. Remodelación ósea	20
2.5. factores reguladores del remodelado óseo	23
2.6. Sistema osteoprotegerina, rank y rankl	31
3. MEDICAMENTOS RELACIONADOS	34
Antirresortivos	34
3.1. Bifosfonatos	34
3.1.1. Etidronato	37
3.1.2. Clodronato	38
3.1.3. Tiludronato	39
3.1.4. Pamidronato	39
3.1.5. Alendronato	40
3.1.6. Risedronato	40
3.1.7. Ibandronato	41
3.1.8. Zoledronato	41
3.2. Denosumab	42
3.3. Antiangiogénicos	43
3.3.1. Bevacizumab	45

3.3.2. Sunitinib	45
3.3.3. Cabozantinib	46
3.3.4. Everolimus	46
3.3.5. Afibercept.....	47
4. OSTEONECROSIS MANDIBULAR	48
4.1. Fisiopatología.....	48
4.2. Incidencia.....	51
4.3. Factores de riesgo	52
4.4. Presentación clínica.....	56
4.5. Estadios según la AAOMS.....	56
5. DIAGNÓSTICO	59
6. MANEJO DEL PACIENTE.....	63
6.1. Tratamiento preventivo antes de la terapia farmacologica.....	63
6.2. Tratamiento preventivo en pacientes bajo terapia farmacologica.	64
6.3. Tratamiento con osteonecrosis establecida	65
6.3.1. Opciones de tratamiento.....	67
6.4. Tratamientos coadyuvantes	73
CONCLUSIONES	76
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	77

INTRODUCCIÓN

La osteonecrosis de los maxilares relacionada con medicamentos se define como la presencia de hueso necrótico o expuesto que se puede sondar a través de una fístula intraoral o extraoral en la región maxilofacial que ha persistido por más de 8 semanas. Además, la persona afectada debe haber recibido tratamiento antirresortivo o antiangiogénico y no debe haberse sometido a radioterapia en la región craneofacial o enfermedad metastásica evidente en maxilar o mandíbula.

Inicialmente, se estableció el término OMAB (Osteonecrosis de los maxilares asociada con bisfosfonatos) para nombrar este posible efecto adverso. Sin embargo, con el descubrimiento de otros medicamentos como el agente anti-RANK agente antirresortivo (denosumab) o el anti-VEGF, el agente antiangiogénico (bevacizumab) y el inhibidor de TKI (sunitinib) también podrían estar relacionados con la osteonecrosis mandibular (ONM), por esto en 2014 el término OMAB fue reemplazado progresivamente con Osteonecrosis de los maxilares asociada con medicamentos (OMAM) por recomendación de la Asociación Americana de Cirujanos Orales y Maxilofaciales (AAOMS).

El termino utilizado para este padecimiento es Osteonecrosis de los maxilares relacionada con medicamentos, ya que la patología puede afectar tanto maxilar como mandíbula. En la literatura se reporta una incidencia de 73% en mandíbula, 22.5% en el maxilar y de 1 a 5% en ambos. Al ser la mandíbula la más afectada y con mayor prevalencia, en este trabajo se abordará únicamente la afección mandíbula: osteonecrosis de la mandíbula relacionada con medicamentos.

Puede ocurrir espontáneamente, pero por lo general aumenta el riesgo en pacientes con enfermedades sistémicas, procedimientos odontológicos como: cirugías periodontales/endodónticas, infecciones locales, traumatismos, exodoncias, colocación de implantes, así como malos hábitos de higiene bucal. Otro factor de riesgo importante es la duración y dosificación del tratamiento con estas drogas.

En la literatura médica y dental se ha descrito la complicación, los signos clínicos, radiográficos, sintomatología, posible fisiopatología y tratamiento.

A pesar de esta extensa literatura, los mecanismos fisiopatológicos por el cual se desarrolla la osteonecrosis de la mandíbula relacionada con medicamentos aún no se han determinado completamente.

En la actualidad no existe un tratamiento completamente eficaz para ONM y por lo tanto el diagnóstico clínico y prevención primaria cuyo fin es eliminación o reducción de factores de riesgo tanto antes como después del inicio de la terapia farmacológica es esencial.

Una vez establecida la enfermedad existen medidas para su adecuado tratamiento, la AAOMS ha establecido protocolos para el manejo de pacientes bajo terapia antirresortiva o antiangiogénica dependiendo la estadificación en que se encuentre el padecimiento. Es un proceso complejo y multifactorial, que requiere de seguimiento cuidadoso e individual para cada paciente.

1. ANTECEDENTES

La osteonecrosis de la mandíbula relacionada con medicamentos es una complicación oral que experimentan pacientes a ciertos medicamentos de uso común en el tratamiento del cáncer y osteoporosis entre otras e implica necrosis y destrucción progresiva del hueso en la mandíbula.¹⁻²⁻³

La etiopatogenia no se ha dilucidado por completo en la actualidad. Sin embargo, la inhibición de la reabsorción y remodelación osteoclástica, la disminución del suministro vascular óseo y la invasión microbiana del tejido óseo por procesos infecciosos odontogénicos, son eventos cruciales para su desarrollo.⁴

La osteonecrosis es la presencia de lesiones mandibulares ulceradas con un fondo o base de hueso necrótico que tiende a la no curación y a la progresión y se produce por un desequilibrio en el metabolismo óseo. Puede aparecer de forma espontánea, tras traumatismos intraoral agudo o crónico y lo que es más frecuente, por extracciones dentales convencionales, secundario a tumores y medicamentos.⁴

La osteonecrosis fue observada por primera vez en trabajadores en la industria de los fósforos, en el siglo XIX y principios del siglo XX, causada por la exposición crónica al fósforo denominada fosfonecrosis.⁵

Marx fue el primero en identificar 36 casos de osteonecrosis de los maxilares en 2003, mientras que Ruggiero y cols. en 2004 reportaron 63 casos. Todos asociados al uso de Bifosfonatos (BF) y que aparece con mayor incidencia en los administrados por vía intravenosa. Desde 2003 se ha reportado un ascenso de casos de ONM asociada a estos fármacos.⁵

Los bifosfonatos constituyen una familia de medicamentos cuya acción principal es la inhibición de la reabsorción ósea. Pueden ser administrados por vía oral o intravenosa. En el primer caso, la vía oral, menos del 1% de la dosis oral es absorbida en condiciones ideales. Los BF orales se prescriben frecuentemente para el tratamiento de la osteoporosis y otras enfermedades como la de Paget. Los

intravenosos se usan para el tratamiento del mieloma múltiple, la hipercalcemia maligna y las metástasis óseas.⁴

La incidencia de osteonecrosis mandibular asociada a bifosfonatos se sitúa en torno al 5-10% en pacientes oncológicos tratados con BF, aunque varía según la dosificación y potencia del fármaco. Los principales factores de riesgo son la realización de procedimientos quirúrgicos en la cavidad oral, el uso de prótesis mucosoportadas, así como la presencia de periodontitis y un tiempo de tratamiento con BF prolongado. En 2010, al poco de su introducción en la clínica, comenzaron a publicarse casos de osteonecrosis debidos al nuevo fármaco, conocidos como inhibidores de los receptores activadores del factor nuclear kappa B ligando (RANKL): el denosumab, que fue aprobado para el tratamiento de la osteoporosis y de las metástasis óseas del cáncer de mama y de próstata. Es un anticuerpo monoclonal con un gran efecto antirresortivo al inhibir el RANK-L de los osteoclastos y posee un efecto terapéutico similar a los BF.⁶⁻³

Debido al aumento en la prevalencia de casos de osteonecrosis en pacientes que son tratados con otros fármacos antirresortivos y antiangiogénicos distintos a los BF, la Asociación Americana de Cirujanos Orales y Maxilofaciales (AAOMS) en 2014 recomendó cambiar el nombre de osteonecrosis mandibular asociada a bifosfonatos por osteonecrosis mandibular relacionada con medicamentos, ya que se encuentran asociados a otros fármacos que pertenecen a dos categorías principales:

Los antirresortivos: Los medicamentos antirresortivos incluyen los bifosfonatos (BP) y el denosumab.

Los antiangiogénicos: Los medicamentos antiangiogénicos se encuentran los siguientes: bevacizumab, sunitinib, cabozantinib, everolimus, aflibercept⁷

2. TEJIDO ÓSEO

También llamado hueso se forma a partir del mesénquima. Por sus características físico-químicas, constituye la principal estructura del esqueleto. El hueso es un tejido conectivo especializado formado por células y materia intercelular, conocido con el nombre de matriz ósea. Los componentes extracelulares sufren calcificación, lo que les concede dureza. El hueso también cuenta con médula ósea, proporciona apoyo a los músculos esqueléticos y es capaz de proveer sostén y protección; también actúa como depósito de calcio, fosfato y otros iones, almacenando o siendo liberados para así mantener su concentración constante en los líquidos orgánicos. El hueso es un tejido dinámico que se forma y destruye continuamente bajo el control de factores hormonales y físicos. Esta actividad constante es la que permite que se produzca el proceso de modelado, para con ello poder hacer frente a las tensiones físicas.⁸

2.1. Tipos celulares

Las células que participan en la producción el mantenimiento y el modelado de la matriz osteoide son (fig.1):

Células osteoprogenitoras
Osteoblastos
Células de revestimiento
Osteocitos
Osteoclastos⁸

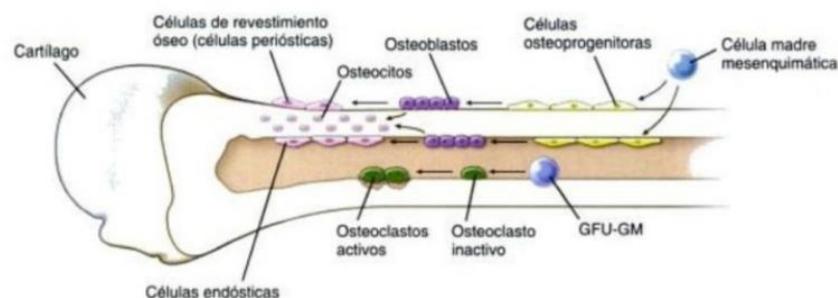


Fig. 1. Representación esquemática de células relacionadas con el hueso¹⁰

Células osteoprogenitoras

Las células progenitoras óseas (gen= que genera) son las células madre derivadas del mesénquima. Son las únicas células óseas sometidas a división celular; y estas se diferencian en osteoblastos (fig. 2). Las células progenitoras óseas se encuentran a lo largo de la parte interna del periostio, en el endostio, y en los conductos dentro del hueso que contienen vasos sanguíneos. Aparecen en la mesénquima fetal cerca de los centros de calcificación, en el endostio y la capa profunda del periostio después del parto, y durante el resto de vida postfetal. Las células osteoprogenitoras semejan fibroblastos y poseen núcleos ovales y citoplasmas claros con límites irregulares: durante la formación del hueso, las células osteoprogenitoras se dividen y desarrollan a células formadoras de hueso u osteoblastos. Esto ocurre sobre todo durante la vida fetal y la etapa de crecimiento, pero en la edad adulta se puede observar en relación con la reparación de fracturas. La célula osteoprogenitora requiere una gran cantidad de capilares para transformarse en osteoblasto. ⁸⁻⁹

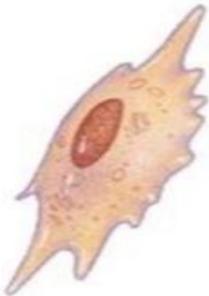


Fig. 2. Célula osteoprogenitora (se diferencia en osteoblasto)⁹

Osteoblastos

Los osteoblastos (blasto= germen) Células encargadas de formación de hueso; sintetizan y secretan matriz ósea orgánica (fig. 3), que está constituida por fibras de colágeno, proteoglicanos y moléculas pequeñas como osteocalcina, osteonectina y

osteopontina. Como los osteoblastos se rodean de la matriz extracelular, quedan atrapados en sus secreciones y se convierten en osteocitos.⁹

Formas celulares, los osteoblastos presentan dos fases y, por lo tanto, morfológicamente cambia su arquitectura:

Fase activa. El osteoblasto tiene forma cúbica, con citoplasma intensamente basófilo y sustancia osteoide.

Fase de reposo. Su forma es aplanada, con citoplasma levemente basófilo (semeja epitelio pavimentoso).⁸



Fig. 3. Osteoblasto (forma la matriz extracelular ósea)⁹

Localización

Se acomodan sobre la superficie ósea. En las zonas con formación de hueso, los osteoblastos dan lugar a una capa semejante a un epitelio de células cúbicas sobre la superficie de tejido óseo recién formado. Están en contacto entre sí en cortas prolongaciones delgadas unidas por nexos.⁸⁻¹⁰

Factores secretados por osteoblastos

Los osteoblastos secretan citocinas y factores de crecimiento de efecto local en la formación y la resorción de hueso, entre ellas las interleucinas 1 (IL-1, antes denominada factor activador de osteoclastos), así como IL-6 e IL-14, encargadas de estimular la formación de osteoclastos. La producción de estos factores se ve favorecida por hormonas circulantes como la paratohormona y el 1,25-dihidroxicolecalciferol (vitamina D activa). Otros mediadores locales producidos por

osteoblastos con efecto sobre la formación o resorción del hueso son el factor de crecimiento semejante a la insulina (IGF-1) y prostaglandinas (PG) como la PGE₂, que junto a la parathormona estimula la producción de IGF-1 por los osteoblastos. Los osteoblastos también producen factor de crecimiento transformante β (TGF- β), que atrae por quimiotaxis a las células osteoprogenitoras, estimula la maduración de los osteoblastos y favorece su producción de matriz. Estos efectos contribuyen a incrementar la formación de hueso. Al mismo tiempo se inhibe la actividad de los osteoclastos y los osteoblastos secretan TGF- β , que estimula la formación de hueso autocrina a incrementar la formación máxima.⁸⁻¹⁰

Durante la formación de hueso el 10% de los osteoblastos se ubican alrededor del tejido óseo recién formado y se transforman en osteocitos, mientras que los osteoblastos restantes se transforman en células de recubrimiento óseo cuando finaliza la formación de hueso. Estas células mantienen el contacto con los osteocitos mediante las prolongaciones en los canalículos, aún unidos por nexos; de este modo, es posible el transporte transcelular de sustancias captadas por células de revestimiento óseo hasta los osteocitos.⁸⁻⁹

Células de revestimiento

Las células de revestimiento óseo se derivan de los osteoblastos y tapizan el tejido óseo que no se está remodelando. En los sitios donde no se está produciendo remodelado del tejido óseo maduro las superficies óseas están revestidas por una capa de células aplanadas con citoplasma muy delgado y orgánulos escasos. Estas células reciben el nombre de células periósticas y las que tapizan la superficie interna con frecuencia se denominan células endósticas. Intervienen en el mantenimiento y la nutrición de los osteocitos incluidos en la matriz ósea subyacente y regulan el movimiento del calcio y el fosfato desde la sangre hacia el hueso y desde hueso a sangre. Recubren como una capa de epitelio plano simple todas las superficies ósea internas y externas en las que no hay actividad de osteoblastos y osteoclastos. Por lo tanto, se encuentran más dispersos en el adulto. Esta capa de

células inactivas tiene gran importancia, porque descansa sobre una capa muy delgada de matriz ósea no mineralizada (osteoide).⁸⁻¹⁰

La resorción ósea nunca se presenta sobre superficies recubiertas por osteoide o matriz ósea no mineralizada (colágeno), por lo que es necesario eliminar esta capa antes de que los osteoclastos entren en contacto directo con el tejido óseo mineralizado y comiencen la reabsorción. La eliminación de la capa tiene lugar cuando las células de recubrimiento óseo se activan; puede ser por una señal de osteocitos por vía de los nexos, y secretan la enzima colagenasa necesaria para eliminar la capa superficial no mineralizada. Una vez degradado el osteoide de la superficie, se retraen y dan paso a los osteoclastos.⁸⁻⁹

Osteocitos

Los osteocitos (cito = célula), Células óseas maduras, son las células principales del tejido óseo, son células óseas maduras (fig. 4) y mantienen su metabolismo diario, como ejemplo, el intercambio de nutrientes y desechos con la sangre. Al igual que el osteoblasto los osteocitos no experimentan división celular. Los osteocitos son las principales células del hueso adulto; residen en algunas lagunas situadas dentro de la matriz calcificada.⁸⁻¹⁰

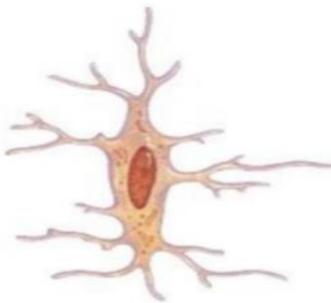


Fig. 4. Osteocito (mantiene el tejido óseo)⁹

El cuerpo celular es algo aplanado, con núcleo alargado y emite numerosas y largas prolongaciones celulares radiales. Los osteocitos son esenciales para el

mantenimiento de la matriz ósea; su muerte va seguida de la reabsorción de la matriz; son osteoblastos que han quedado aprisionados en la matriz ósea durante el proceso de formación de hueso. Los osteocitos se encuentran en el interior de la matriz ósea, ocupando lagunas de las que parte canalículos; cada una de las lagunas contiene un osteocito, que establecen contacto con los osteocitos vecinos mediante uniones comunicantes que permiten el flujo de iones y pequeñas moléculas. El pequeño espacio existente entre las prolongaciones celulares y las paredes de los canalículos establece vías de transporte nutrientes y metabolitos entre los vasos sanguíneos y los osteocitos situados en la parte más interna del tejido óseo.⁸⁻¹⁰

Osteoclastos

Los osteoclastos (clasto = romper) son células grandes que derivan de la fusión de hasta 50 monocitos (un tipo de leucocito) y se concentran en el endostio. Del lado de la célula que enfrenta la superficie ósea, la membrana plasmática del osteoclasto se pega en un borde rugoso. Son también células diana para la terapia farmacológica que se ocupa para tratar la osteoporosis (fig. 5).⁹

Son células gigantes multinucleadas que degradan el hueso, de tamaño y forma muy variable, con diámetro máximo de 100µm; contienen entre cinco y diez núcleos, pero pueden tener hasta 50 o más en una célula. El citoplasma de los osteoclastos jóvenes es algo basófilo, pero con el tiempo se vuelve acidófilo. A menudo los osteoclastos se localizan en cavidades de superficie del hueso denominadas lagunas de Howship, y hacia el tejido óseo reabsorbido por osteoclastos se distingue un rayado radial irregular.⁸

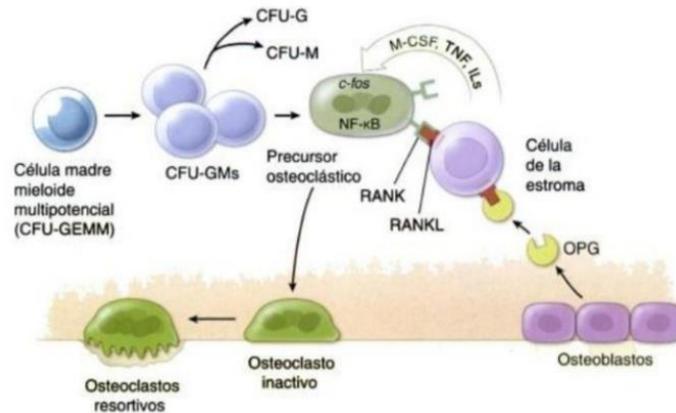


Fig. 5. El origen de los osteoclastos.¹⁰

Los osteoclastos se forman a partir de otra célula madre distinta de la línea de las osteoprogenitoras que da origen a los osteoblastos y a los osteocitos, que es la célula madre de los osteocitos y los macrófagos en la médula ósea. Las células progenitoras de osteoclastos comienzan su diferenciación, llegando hasta el tejido óseo por el torrente sanguíneo o por migración directa, y se diferencian a preosteoclastos, aunque aún son mononucleares. Los preosteoclastos se fusionan y forman osteoclastos multinucleados maduros, y al igual que ellos, expresan receptores para la hormona inhibidora de la resorción calcitonina y producen fosfatasa ácida resistente a tartratos, que es un marcador específico de osteoclastos y preosteoclastos.⁸

El reclutamiento de osteoclastos hacia la forma que rodea el hueso en el que va a iniciar la resorción ósea implica que los precursores mononucleares sean guiados hacia la localización correspondiente. Se cree que los osteoclastos y las células de recubrimiento óseo desarrollan un papel importante en este proceso.⁸

Los osteoclastos tienen capacidad para secretar enzimas lisosómicas, lo que evidencia la presencia de fosfatasa ácida fuera de la célula entre el borde rugoso y el hueso. La resorción ósea con efecto de la paratohormona estimula también la producción y el transporte de lisosomas hacia el borde rugoso, Las enzimas lisosómicas se vacían a un espacio cerrado en la periferia por una zona anular, la zona de sellado.⁸

La membrana celular del osteoclasto está unida a la matriz ósea mediante moléculas de adhesión celular unida a ella. El líquido extracelular del espacio subosteoclástico tiene un PH alrededor de 4, con una ATPasa localizada en el plasmalema del borde rugoso, que bombea protones al exterior del espacio subosteoblástico. De este modo se activan las enzimas lisosómicas, que degradan la matriz ósea orgánica, mientras el ácido disuelve el mineral óseo. El bloqueo de la ATPasa que bombea protones mediante enzimas específicas bloquea a la vez la resorción ósea.⁸

En el citoplasma, cerca del borde de cepillo, se encuentra la anhidrasa carbónica (fig. 6), que cataliza la formación de ácido carbónico y agua, tras lo cual se liberan los protones por disociación del ácido carbónico. Durante la degradación del tejido óseo, los osteoclastos son capaces de fagocitar los osteocitos, el colágeno y el mineral. Después de finalizar la resorción, se cierra la superficie ósea con una línea de cemento que se forma inmediatamente después, y el osteoclasto con movimiento activo se desplaza con rapidez por la superficie del hueso para comenzar una posible nueva reabsorción.⁸

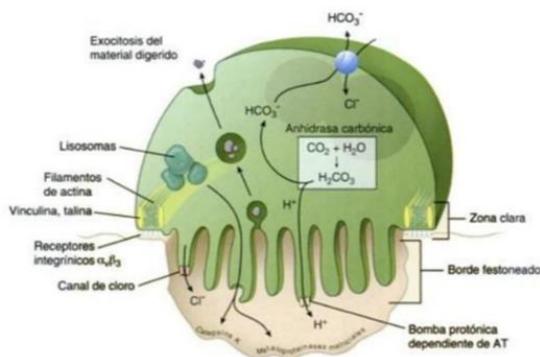


Fig. 6. Representación esquemática de un osteoclasto.¹⁰

La actividad del osteoclasto es estimulada por citocinas secretadas por osteoblastos, en especial IL-1, IL-6 e IL-14, y la estimulación de la resorción ósea se ve favorecida por la paratohormona de manera indirecta, dado que los osteoblastos tienen receptores para esta hormona, a diferencia de los osteoclastos. Los

osteoclastos carecen de los receptores para el 1,25 dihidroxicolecalciferol que poseen los osteoblastos; al término del proceso de reabsorción, es muy probable que el osteoclasto muera por apoptosis.⁸

El hueso no es completamente sólido, sino que existen diferentes espacios entre sus células y los componentes de la matriz extracelular. Algunos espacios sirven de conductos para los vasos sanguíneos que proveen nutrientes a las células óseas. Otros espacios sirven de depósito para la médula ósea roja. Dependiendo del tamaño y la distribución de los espacios, las zonas de hueso se pueden clasificar en compacto o esponjosas. Alrededor del 80% del esqueleto es hueso compacto y el 20% esponjoso.⁸

2.2. Tejido óseo compacto

El tejido óseo compacto contiene pocos espacios. Se halla por debajo del periostio de todo hueso y constituye la mayor parte de diáfisis de los huesos largos. El tejido óseo compacto provee protección y sostén, y resiste la carga generada por el peso y el movimiento (fig. 7).⁹

El tejido óseo compacto está compuesto por unidades estructurales básicas llamadas osteonas, o sistema de Havers. Cada osteona consiste en láminas concéntricas dispuestas alrededor de un conducto central (de Havers). Similar a los anillos de crecimiento de un árbol. Las láminas céntricas son placas circulares de matriz extracelular mineralizada de diámetro creciente que rodea una red de vasos sanguíneos y nervios ubicados en el conducto central. Por lo general, estas series de hueso tubulares forman una serie de cilindros paralelos que, en los huesos largos, tiende a distribuirse en el mismo eje que el tallo largo del hueso. Entre las láminas céntricas hay pequeños espacios llamados lagunas que contienen osteocitos. De las lagunas irradian en todas direcciones canalículos minúsculos llenos de líquido extracelular. Dentro de los canalículos hay procesos digitiformes delgados de osteocitos. Los osteocitos cercanos se comunican por medio de uniones comunicantes. Los canalículos conectan las lagunas entre sí y con los conductos centrales, y forman un sistema intrincado de conductos en miniatura

interconectados a través de todo el hueso. Este sistema proporciona muchas vías para que los nutrientes y oxígeno lleguen a los osteocitos y para la eliminación de desechos. En el tejido óseo compacto las osteonas están alineadas en la misma dirección y son paralelas a la longitud de la diáfisis. Así, el tallo del hueso largo resiste la torcedura o fractura, incluso aunque se aplique una fuerza considerable en alguno de sus extremos. Las áreas entre las osteonas próximas contienen estructuras denominadas laminillas intersticiales, que también tienen lagunas con osteocitos y canalículos. Las lagunillas intersticiales son fragmentos de osteonas viejas que han sido parcialmente destruidas durante la reparación o el crecimiento del hueso. Los vasos sanguíneos y nervios del periostio penetran el hueso compacto a través de conductos perforantes (de Volkmann) transversos. Estos vasos y nervios conectan con aquellos de la cavidad medular, el periostio y los conductos centrales.⁸

2.3. Tejido óseo esponjoso

A diferencia del tejido óseo compacto, el tejido óseo esponjoso, también llamado tejido óseo trabecular, no contiene osteonas. El tejido óseo esponjoso siempre se encuentra en el interior del hueso, protegido por una capa de hueso compacto. Está formado por laminillas distribuidas en un patrón irregular de delgadas columnas denominadas trabéculas (pequeños haces) (fig. 7).⁹

Entre las trabéculas hay espacios visibles a simple vista. Estos espacios microscópicos están llenos de médula ósea roja en los huesos que producen células sanguíneas, y de médula ósea amarilla (tejido adiposo) en los demás. Ambos tipos de médula contienen numerosos pequeños vasos sanguíneos que alimentan a los osteocitos. Cada trabécula consiste en laminillas concéntricas, osteocitos que yacen en lagunas y canalículos que irradian desde las lagunas. El tejido óseo esponjoso constituye la mayor parte del tejido interno de los huesos cortos, planos,

sesamoideos y de forma irregular. En los huesos largos, este tejido forma parte de la epífisis por debajo de la capa fina de hueso compacto y forma un borde angosto variable que bordea la cavidad medular de la diáfisis. El hueso esponjoso siempre está recubierto de hueso compacto que lo protege. A primera vista las trabéculas de tejido óseo esponjoso parecieran menos organizadas que las osteonas de tejido compacto. Sin embargo, están precisamente orientadas a lo largo de las líneas de descarga, una característica que le permite al hueso resistir la carga y transferir la fuerza sin quebrarse. El tejido óseo esponjoso tiende a localizarse donde el hueso no sufre mayores cargas o donde las fuerzas se aplican en varias direcciones. Las trabéculas no alcanzan su distribución final hasta que se alcanza la locomoción completa. De hecho, la distribución incluso puede variar debido a los cambios en las líneas de descarga a raíz de una fractura mal consolidada o una deformidad.⁹

El tejido óseo esponjoso se diferencia del compacto de dos maneras. En primer lugar, el tejido óseo esponjoso es liviano, lo que reduce el peso total del hueso. Esto le permite al hueso moverse más fácilmente cuando el músculo esquelético se contrae. En segundo lugar, las trabéculas del tejido óseo esponjoso sostienen y protegen la médula ósea roja. El hueso esponjoso en los huesos de la cadera, las costillas, el esternón, las vértebras y los extremos proximales del húmero y del fémur es el único sitio donde se almacena la médula ósea roja, por lo tanto, donde se produce la hematopoyesis (formación de células sanguíneas) en adultos.⁹

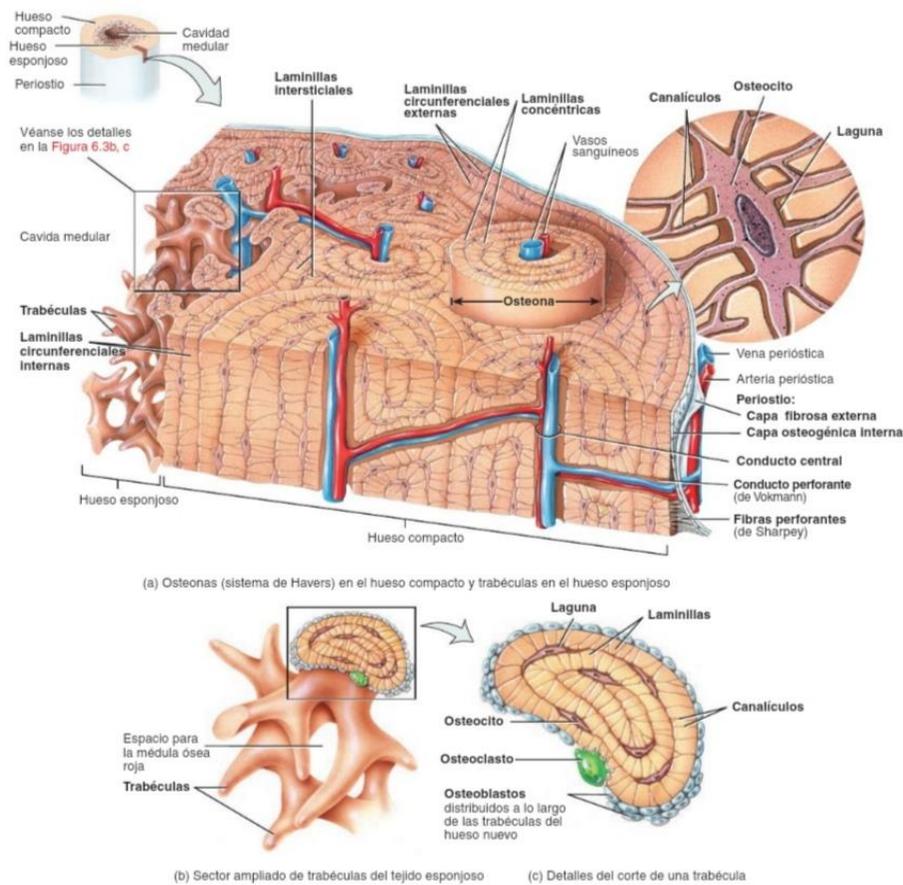


Fig.7. Histología del hueso compacto y esponjoso⁹

2.4. Remodelación ósea

Al igual que la piel, el hueso se forma antes del nacimiento, pero permanece en constante renovación. El remodelado óseo es el continuo reemplazo del hueso viejo por tejido óseo nuevo, eliminación de minerales y fibras de colágeno del hueso por osteoclastos y depósito óseo, que es la acumulación de minerales y fibras de colágeno a cargo de los osteoblastos. Así, la resorción ósea resulta en la destrucción de la matriz extracelular ósea, mientras que el depósito óseo, en la formación de la matriz extracelular ósea. Es un momento dado alrededor del 5% del total de la masa ósea corporal se modela. La porción distal de fémur se reemplaza aproximadamente cada cuatro meses. Por el contrario, el hueso en ciertas partes del tallo del fémur no será reemplazado completamente durante la vida del individuo.

Incluso cuando el hueso ha alcanzado su tamaño y forma maduros, el hueso viejo se degrada de manera continua y es reemplazado por hueso nuevo. El remodelado también elimina el hueso lesionado y lo reemplaza por tejido óseo nuevo. El remodelado puede activarse en presencia de factores como ejercicio, vida sedentaria y cambios en la dieta.⁹

Durante el proceso de resorción ósea, el osteoclasto se adhiere firmemente a la superficie del hueso en el endostio o periostio y forma un sello impenetrable en los bordes del contorno rugoso. Luego, libera enzimas lisosómicas que digieren proteínas y varios ácidos dentro de la cavidad sellada. Las enzimas digieren fibras de colágeno y otras sustancias orgánicas mientras los ácidos disuelven los minerales óseos. En forma conjunta, varios osteoclastos perforan un conducto pequeño en el hueso viejo. Los minerales de matriz extracelular y las proteínas óseas degradados, principalmente calcio y fósforo, entran en el osteoclasto por endocitosis, atraviesan la célula en vesículas y sufren exocitosis en el lado opuesto al borde rugoso. En esta instancia, el líquido intersticial los productos de la resorción ósea se diluyen en los capilares sanguíneos más próximos. Una vez que una región ósea pequeña ha sido reabsorbida, los osteoclastos parten y los osteoblastos arriban para reconstruir el hueso en esa área (fig. 8).⁹

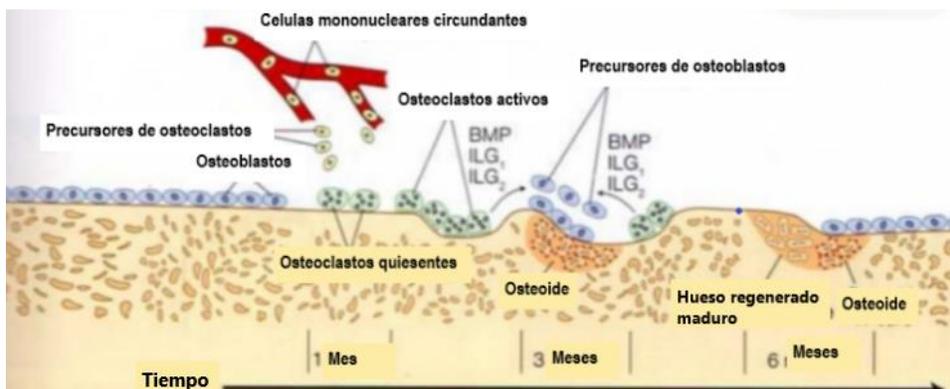


Fig. 8. Proceso de remodelación ósea.¹¹

Fases del remodelado

El remodelado óseo puede ser dividido en las siguientes fases

Fase quiescente: Se dice del hueso en condiciones de reposo. Los factores que inician el proceso de remodelación aún no son conocidos.¹²⁻¹³

Fase de activación: El primer fenómeno que tiene lugar es la activación de la superficie ósea previa a la reabsorción, gracias a la retracción de las células limitantes (osteoblastos maduros elongados existentes en la superficie endostal) y la digestión de la membrana en dicha superficie por la acción de las colagenasas. Al quedar expuesta la superficie mineralizada se produce la atracción de osteoclastos circulantes procedentes de los vasos próximos.¹²⁻¹³

Fase de reabsorción: En esta fase los osteoclastos comienzan a disolver la matriz mineral y a descomponer la matriz osteoide. Este proceso finaliza por los macrófagos y permite la liberación de los factores de crecimiento contenidos en la matriz, fundamentalmente TGF- β (factor transformante del crecimiento β), PDGF (factor de crecimiento derivado de las plaquetas), IGF-I y II (factor análogo a la insulina I y II).¹²⁻¹³

Fase de formación: Simultáneamente en las zonas absorbidas se produce el fenómeno de agrupamiento de preosteoblastos, atraídos por los factores de crecimiento liberados de la matriz, que actúan como quimiotácticos y además estimulan su proliferación. Los preosteoblastos sintetizan una sustancia cementante sobre la que se va a adherir el nuevo tejido y expresan BMPs (proteínas morfogenéticas óseas), responsables de la diferenciación. A los pocos días, los osteoblastos ya diferenciados van a sintetizar la sustancia osteoide que rellenará las zonas horadadas.¹²⁻¹³

Fase de mineralización: A los 30 días del depósito de osteoide comienza a mineralizarse en esta fase, que finalizará a los 130 días en el hueso cortical y a 90 días en el trabecular. Posteriormente sigue de nuevo la fase quiescente o de descanso.¹²⁻¹³

2.5. factores reguladores del remodelado óseo

El balance entre la reabsorción y la formación óseas está influido por una serie de factores, interrelacionados entre sí, como son factores genéticos, mecánicos, vasculares, nutricionales, hormonales y locales.¹⁴⁻¹⁵

Factores genéticos

son determinantes muy importantes en el pico de masa ósea, ya que entre el 60 y el 80% de ésta se encuentra determinada genéticamente. Así los sujetos de raza negra poseen una masa ósea mayor que los de raza blanca. La masa ósea se transmite de padres a hijos, por ello la predisposición a padecer osteoporosis es mayor en hijas de madres que la padecen.¹⁴⁻¹⁵

Factores mecánicos

La actividad física es imprescindible para el correcto desarrollo del hueso. Se cree que la acción muscular transmite al hueso una tensión que es detectada por la red de osteocitos incluida en el interior del fluido óseo. Estos osteocitos producen mediadores como prostaglandinas, óxido nítrico e IGF-I, que estimulan tanto su actividad como la de los osteoblastos y generan una mayor formación ósea. Y, por el contrario, la falta de actividad muscular y el reposo tienen un efecto deletéreo sobre el hueso, acelerando la reabsorción.¹⁴⁻¹⁵

Factores vasculonerviosos

La vascularización es fundamental para el desarrollo óseo, ya que permite el aporte de células sanguíneas, oxígeno, minerales, iones, glucosa, hormonas y factores de crecimiento. La vascularización constituye el primer paso para la osificación: los vasos sanguíneos invaden el cartílago y posteriormente se produce la reabsorción ósea por los osteoclastos, procedentes de los vasos próximos. Igualmente, la neoformación vascular es el primer hecho en el fenómeno de la reparación de fracturas o de la regeneración ósea, ya que la existencia de oxígeno es fundamental.

La inervación es necesaria para la fisiología ósea. El hueso es inervado por el sistema nervioso autónomo y por fibras nerviosas sensoriales. Se han encontrado fibras autónomas en periostio, endostio, hueso cortical y asociadas a los vasos sanguíneos de los conductos de Volkmann, así como neuropéptidos y sus receptores en el hueso. Como ejemplos de la importancia de la inervación en la fisiología ósea están la osteopenia y la fragilidad ósea presentes en pacientes con desórdenes neurológicos.¹⁴⁻¹⁵

Factores nutricionales

Se necesita un mínimo de calcio para permitir la mineralización que la mayoría de los autores cifran en unos 1.200 mg. diarios hasta los 25 años; después y hasta los 45 no debe ser inferior a 1 gramo y tras la menopausia debe ser por lo menos 1.500 mg al día. Asimismo, se conoce qué hábitos tóxicos como tabaco, cafeína, alcohol y exceso de sal constituyen factores de riesgo para la aparición de osteopenia.¹⁴⁻¹⁵

Factores hormonales

El desarrollo normal del esqueleto está condicionado por el correcto funcionamiento del sistema endocrino, fundamentalmente de la hormona somatotropa (GH) y las hormonas calciotropas (parathormona, calcitonina y metabolitos de la vitamina D). Las hormonas son mensajeros sistémicos que actúan a distancia de su lugar de producción (efecto endocrino), pero también regulan la síntesis y acción de los factores locales, que intervienen directamente en el metabolismo celular (efectos autocrino y paracrino).¹⁴⁻¹⁵

Las hormonas más importantes que intervienen en la fisiología ósea son:

Hormonas tiroideas: Poseen dos acciones contrapuestas sobre el hueso. En primer lugar, estimulan la síntesis de la matriz osteoide por los osteoblastos y su mineralización, favoreciendo la síntesis de IGF-I. Por esto en el hipotiroidismo congénito (cretinismo) se produce talla baja por alteración de la formación ósea. En segundo lugar, se produce un efecto contrario, estimulando la reabsorción al

aumentar el número y función de los osteoclastos. La manifestación clínica de este efecto es la aparición de pérdida de masa ósea en el hipertiroidismo.¹⁴⁻¹⁵

PTH (parathormona): Es la hormona que controla la homeostasis del calcio a través de la acción directa sobre el hueso y el riñón e indirecta en el intestino. Producida en las glándulas paratiroides que responden al descenso de la calcemia, es la hormona hipercalcemiante, al favorecer la reabsorción. No obstante, en los últimos años se ha descubierto un papel estimulador en la formación ósea, a través de la síntesis de IGF-I y TGF- β . Este doble efecto de reabsorción y formación se explicaría porque la PTH en administración continua estimularía la reabsorción ósea a través de la síntesis de un factor favorecedor de la osteoclastogénesis (RANKL) por parte de las células osteoblásticas, mientras que a dosis intermitentes estimularía la formación de hueso, asociado a un incremento de los factores de crecimiento mencionados anteriormente y a una disminución de la apoptosis de los osteoblastos.¹⁴⁻¹⁵

Calcitonina: Producida en las células C o parafoliculares del tiroides, es inhibidora de la reabsorción ósea, al reducir el número y la actividad de los osteoclastos. Sin embargo, esta acción es transitoria, ya que los osteoclastos parecen volverse “impermeables” a la calcitonina en pocos días.¹⁴⁻¹⁵

1,25(OH)₂ vitamina D3 o calcitriol: Hormona esteroidea que favorece la absorción intestinal de calcio y fosfato y, por tanto, la mineralización ósea. Es necesaria para el crecimiento normal del esqueleto. Algunos autores piensan que puede ser producida por células linfocíticas o monocíticas del hueso, ejerciendo un papel importante como regulador local de la diferenciación de los osteoclastos.¹⁴⁻¹⁵

Andrógenos: Tienen un efecto anabolizante sobre el hueso, a través del estímulo de los receptores de los osteoblastos. Asimismo, actúan de mediadores en el pico de GH existente en la pubertad. Mientras que la deficiencia androgénica se asocia a una menor densidad ósea, la administración de testosterona en jóvenes antes del cierre epifisario incrementa la masa ósea. Igualmente, las mujeres con exceso de andrógenos presentan densidades óseas más altas.¹⁴⁻¹⁵

Estrógenos: Son esenciales para el cierre de los cartílagos de conjunción y se ha descubierto que juegan un papel importante en el desarrollo esquelético tanto femenino como masculino durante la adolescencia. Los estrógenos tienen un doble efecto sobre el metabolismo óseo: por un lado, favorecen la formación ósea al aumentar el número y función de los osteoblastos y, por otro lado, disminuyen la reabsorción. Se han descrito receptores de estrógenos en osteoblastos, osteocitos y osteoclastos humanos. Se ha comprobado que los estrógenos pueden aumentar los niveles de osteoprotegerina (OPG), proteína producida por los osteoblastos que inhibe la reabsorción, por lo que podrían jugar un papel importante en la regulación de la osteoclastogénesis. Por lo que la deficiencia de estrógenos durante la menopausia constituye el factor patogénico más importante de la pérdida ósea asociada a la osteoporosis.¹⁴⁻¹⁵

Progesterona: Es igualmente anabolizante sobre el hueso, bien directamente, a través de los osteoblastos, que poseen receptores para la hormona o bien de forma indirecta, mediante la competición por los receptores osteoblásticos de los glucocorticoides.¹⁴⁻¹⁵

Insulina: Estimula la síntesis de la matriz directa e indirectamente, a través del aumento de la síntesis hepática de IGF-I (factor de crecimiento análogo a la insulina-I).¹⁴⁻¹⁵

Glucocorticoides: A dosis altas tienen efectos catabólicos sobre el hueso, ya que inhiben la síntesis de IGF-I por los osteoblastos, y suprimen directamente la BMP-2 y el Cbfa1, factores críticos para la osteoblastogénesis. Sin embargo, estudios recientes han demostrado que a dosis fisiológicas tienen capacidad osteogénica favoreciendo la diferenciación osteoblástica.¹⁴⁻¹⁵

Hormona de crecimiento (GH): Tiene dos acciones sobre el hueso, directa e indirecta. La GH actúa directamente sobre los osteoblastos, con receptores para la hormona, estimulando su actividad, lo que produce un aumento en la síntesis de colágeno, osteocalcina y fosfatasa alcalina. La acción indirecta se produce a través del aumento de la síntesis de IGF-I y II por los osteoblastos. Estos factores

favorecen la proliferación y diferenciación de los osteoblastos, aumentando su número y función. Desde hace algunos años se viene considerando a la GH como un factor de crecimiento local, ya que no sólo se sintetiza en la adenohipófisis, sino en casi todas las células del organismo, incluidos los osteoblastos, teniendo un efecto autocrino y paracrino, además de endocrino.¹⁴⁻¹⁵

Factores locales

El remodelado óseo también está regulado por factores locales, entre los que destacan los factores de crecimiento, las citoquinas y recientemente se han implicado las proteínas de la matriz ósea, como moduladoras de la acción de otros factores locales.

Las células del hueso también juegan un papel importante por la producción de prostaglandinas y óxido nítrico, así como de citoquinas y factores de crecimiento.¹⁴⁻

¹⁵

Factores de crecimiento

Son polipéptidos producidos por las propias células óseas o en tejidos extraóseos, que actúan como moduladores de las funciones celulares, fundamentalmente sobre el crecimiento, diferenciación y proliferación celular.¹⁴⁻¹⁵

IGF-I y II (Insulin-like Growth Factor I y II): Los factores de crecimiento análogos a la insulina son polipéptidos similares a esta hormona sintetizados por el hígado y los osteoblastos. Se hallan en gran concentración en la matriz osteoide. Incrementan el número y función de los osteoblastos, favoreciendo la síntesis de colágeno. Circulan unidos a proteínas de unión (IGFBP de IGF-binding proteins) que a su vez pueden ejercer efectos estimulatorios o inhibitorios sobre el hueso. Los IGFs están regulados por hormonas y factores de crecimiento locales; así la GH, los estrógenos y la progesterona aumentan su producción, mientras que los glucocorticoides la inhiben. Asimismo, median en la interacción osteoblasto-

osteoclasto e intervienen de forma activa en el remodelado óseo. El IGF-II es el factor de crecimiento más abundante de la matriz ósea, es importante durante la embriogénesis, pero sus efectos sobre el esqueleto ya desarrollado actualmente se desconocen.¹⁴⁻¹⁵

TGF- β (Transforming Growth Factor- β): Los factores de crecimiento transformantes β son una familia de proteínas muy abundantes en el tejido óseo (los segundos, tras los IGF). Están presentes en la matriz en forma latente y se activan durante la reabsorción osteoclástica. TGF- β es un potente estimulador de la formación ósea, potenciando la diferenciación osteoblástica y la síntesis de la matriz osteoide e inhibiendo la síntesis de proteasas (entre las que destacan la metaloproteasa de la matriz (MMP), enzima que degrada la misma). Asimismo, inhibe la reabsorción al reducir la formación y diferenciación de los osteoclastos, así como la actividad de los osteoclastos maduros y estimular su apoptosis. Además de estas funciones, se ha descubierto que inhibe la proliferación epitelial y media en el efecto anabolizante de los andrógenos.¹⁴⁻¹⁵

BMPs (Bone Morphogenetic Proteins): Las proteínas morfogenéticas óseas están incluidas dentro de la familia de los TGF- β . Constituyen un grupo de 15 proteínas capaces de conseguir la transformación de tejido conjuntivo en tejido óseo, por lo que se consideran osteoinductoras. Asimismo, son capaces de estimular la diferenciación de células pluripotenciales hacia diferentes líneas celulares (tejido adiposo, cartílago y hueso). Son muy abundantes en el tejido óseo y durante la embriogénesis participan en la formación de hueso y cartílago. Actualmente se las considera como los factores más potentes de la diferenciación osteoblástica.¹⁴⁻¹⁵

PDGF (Platelet-Derived Growth Factor): El factor de crecimiento derivado de las plaquetas por un lado estimula la síntesis proteica llevada a cabo por los osteoblastos y por otro, favorece la reabsorción ósea. Otros efectos son la proliferación de fibroblastos, así como de células musculares lisas, la neovascularización y la síntesis de colágeno, por lo que favorece la cicatrización.¹⁴⁻

15

FGF (Fibroblastic Growth Factor): El factor de crecimiento fibroblástico es anabolizante óseo, ya que es mitógeno de los osteoblastos y de las células endoteliales vasculares, así como de los fibroblastos. Como ejemplo práctico del efecto del FGF se sabe que las mutaciones en sus receptores producen alteraciones del esqueleto craneofacial, como la acondroplasia, el síndrome de Apert y el síndrome de Crouzon, entre otras.¹⁴⁻¹⁵

EGF (Epidermal Growth Factor): El factor de crecimiento epidérmico es un potente mitógeno de las células de origen mesodérmico y ectodérmico. Se sintetiza en múltiples tejidos del organismo, por lo que podría estar involucrado en diversas funciones biológicas, aún no bien esclarecidas. Respecto al hueso podría tener una doble acción formadora y destructora, si bien esta última es la más conocida.¹⁴⁻¹⁵

VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor): El factor de crecimiento vascular endotelial induce la angiogénesis y la proliferación endotelial vascular. Produce vasodilatación y un incremento de la permeabilidad vascular. Se produce en situaciones de hipoxia y actualmente se está considerando como uno de los factores claves en el desarrollo de las primeras fases del proceso de reparación de fracturas y regeneración ósea, así como en el desarrollo tumoral.¹⁴⁻¹⁵

GM-CSF (Granulocyte/Macrophage-Colony Stimulating Factor): El factor estimulador de colonias de granulocitos y macrófagos es importante para la osteoclastogénesis y puede intervenir en la patogenia de la osteopetrosis.¹⁴⁻¹⁵

M-CSF (Macrophage-Colony Stimulating Factor): El factor estimulador de colonias de macrófagos es producido por los osteoblastos y células del estroma medular y es requerido como factor esencial en las primeras fases de la osteoclastogénesis para la formación de células gigantes multinucleadas, pero no tiene efecto sobre la actividad osteoclástica.¹⁴⁻¹⁵

TNF (Tumor Necrosis Factor): El factor de necrosis tumoral in vitro estimula la reabsorción y se le ha relacionado con la pérdida ósea de la artritis y de la enfermedad periodontal.¹⁴⁻¹⁵

Proteínas de la matriz

Recientemente se ha descubierto que las proteínas de la matriz actúan como moduladores de los factores de crecimiento. Hay que tener en cuenta que las proteínas de la matriz se hallan a una concentración mil veces mayor que los factores de crecimiento, por lo que podrían jugar un papel más importante en la regulación de las diferentes funciones celulares.¹⁴⁻¹⁵

Por otro lado, estas proteínas de la matriz también participan en la regulación de la diferenciación de las células contenidas en la matriz. Por ejemplo, el colágeno I es uno de los marcadores más tempranos que regulan las células osteoprogenitoras y la fosfatasa alcalina es una proteína de superficie que podría participar en la regulación de la proliferación, migración y diferenciación de las células osteoblásticas.¹⁴⁻¹⁵

Citoquinas

Son polipéptidos sintetizados en células linfocíticas y monocíticas que juegan un papel importante en múltiples funciones celulares, como en la respuesta inmunológica, la inflamación y la hematopoyesis, con un efecto autocrino y paracrino. En el hueso son importantes las siguientes:¹⁴⁻¹⁵

Interleuquina 1 (IL-1): Estimula directamente la reabsorción osteoclástica, incrementando la proliferación y diferenciación de los preosteoclastos así como la actividad osteoclástica e inhibiendo la apoptosis de los osteoclastos. En realidad, son 3 moléculas diferentes relacionadas: IL-1 α , IL-1 β y Antagonista del receptor de IL-1, siendo esta última inhibidora del efecto de las dos primeras. Su acción sobre la reabsorción es directa e indirecta, a través de la síntesis de prostaglandinas.¹⁴⁻¹⁵

Interleuquina 6 (IL-6): Estimula la reabsorción ósea y parece implicada en la patogenia de la enfermedad de Paget. Se cree que juega un papel importante en las etapas iniciales de la osteoclastogénesis. Se produce en respuesta a PTH, IL-1 y 1,25(OH)₂ D₃.¹⁴⁻¹⁵

Interleuquina 11 (IL-11): De reciente descubrimiento, se produce en la médula ósea e induce la osteoclastogénesis.¹⁴⁻¹⁵

Prostaglandinas (PG): In vitro favorecen la reabsorción ósea, fundamentalmente la PGE2, pero también la PGE1, PGG2, PGI2 y PGH2. Estudios in vivo, midiendo los niveles de prostaglandinas en el líquido crevicular, han demostrado su participación en la destrucción ósea que tiene lugar en la enfermedad periodontal.¹⁴⁻¹⁵

Marcadores bioquímicos del metabolismo óseo

Los marcadores bioquímicos del metabolismo óseo son interesantes desde un punto de vista clínico para evaluar el proceso de remodelado. Así hay marcadores de formación ósea, como la fosfatasa alcalina, osteocalcina y procolágeno tipo I (PICP) y marcadores de reabsorción, tales como la hidroxiprolinuria y la fosfatasa ácida resistente a tartrato. De los 11 marcadores bioquímicos más frecuentemente usados para medir la formación y reabsorción óseas, 9 son proteínas de la matriz extracelular. Los marcadores de osteoformación son productos de los osteoblastos en diferentes estadios de diferenciación.¹⁴⁻¹⁵

2.6. Sistema osteoprotegerina, rank y rankl

El sistema RANKL / RANK / OPG se identificó por primera vez a finales de la década de 1990 como un regulador fundamental de la remodelación ósea.¹⁶⁻¹⁷

Consta de tres moléculas de señalización principales: el activador del receptor de citocinas del factor nuclear (NF)-ligando kB (RANKL; el receptor activador de NF-kB (RANK) y el receptor señuelo soluble osteoprotegerina (OPG) (fig. 8).¹⁶⁻¹⁷

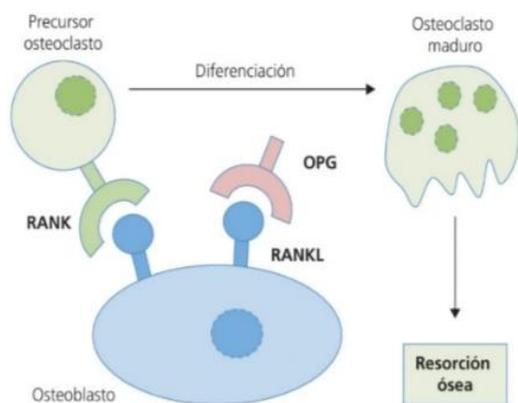


Fig. 9. Sistema OPG-RANK-RANKL.⁹

RANKL, es un miembro de la familia del factor de necrosis tumoral (TNF) expresado por células del estroma de la médula ósea, osteocitos y osteoblastos. RANKL es una proteína transmembrana homotrimérica que se expresa típicamente en osteoblastos y células T activadas, aunque también se puede producir como proteína secretora. RANKL se une a su receptor de señalización RANK, un miembro de la familia del receptor del factor de necrosis tumoral (TNFR), en la superficie de las células precursoras de los osteoclastos, lo que lleva a la fusión de estas células en células multinucleadas que luego se diferencian en osteoclastos maduros. Los osteoclastos maduros se adhieren a la superficie ósea y promueven la resorción ósea mediante la secreción de enzimas líticas y ácidas (p. Ej., Catepsina K, fosfatasa ácida resistente al tartrato). OPG se expresa principalmente por las células del estroma de la médula ósea y los osteoblastos, y representa un miembro atípico de la familia TNFR, ya que funciona como un receptor señuelo soluble que carece de un dominio transmembrana. Se ha encontrado que OPG se une a RANKL con una afinidad aproximadamente 500 veces mayor que RANK. Por lo tanto, OPG evita que RANKL se una a su receptor RANK, inhibiendo la osteoclastogénesis y protegiendo al hueso de la resorción excesiva mediada por osteoclastos. De este modo, la OPG impide cada una de las acciones del RANKL, produciendo una disminución del número de osteoclastos y aumentando así su apoptosis. Teniendo en cuenta los efectos antagónicos de las proteínas RANKL y OPG, es fácil entender

que la remodelación ósea depende en última instancia del equilibrio entre ambas, que, a su vez, está influido por los múltiples factores¹⁶⁻¹⁷

3. MEDICAMENTOS RELACIONADOS

Antirresortivos

Los antirresortivos son un grupo de medicamentos que se utilizan en el tratamiento de la osteoporosis y de algunos tipos de cáncer entre este grupo de medicamentos se encuentran los bifosfonatos y los anticuerpos monoclonales. Con el paso del tiempo se ha asociado la ingesta de dichos medicamentos al desarrollo de la osteonecrosis de la mandíbula.¹⁸

3.1. Bifosfonatos

Los bifosfonatos son análogos sintéticos y estables del pirofosfato, en el que un carbono reemplaza al oxígeno que une los fosfatos para dar un "P-C-P" columna vertebral. Este "P-C-P" hace que los bisfosfonatos sean resistentes a la degradación enzimática y deja espacio para dos cadenas laterales (R1 y R2)¹⁹.

Las variaciones de la cadena lateral R2 afectan la potencia y las características terapéuticas del compuesto, con introducción de átomos de nitrógeno (pamidronato, alendronato) particularmente dentro de una estructura de anillo (ácido zoledrónico, risedronato), aumentando aún más la potencia. La presencia de oxígeno en la estructura del bifosfonato prolonga su vida media y favorece su acumulación en el hueso ya que las dosis repetidas de bifosfonatos se acumulan en la matriz ósea, este tiempo puede ser prolongado y de esto dependerá la duración del tratamiento y el bifosfonato prescrito, afectando el ciclo normal de remodelación ósea (fig. 10). En hueso, bisfosfonatos se absorben en cristales de hidroxiapatita. Una vez allí, inhiben la reabsorción ósea de los osteoclastos a través de mecanismos que incluyen la prevención de la unión y activación, la alteración de la prenilación de proteínas, aumento de la apoptosis y limitación del desarrollo del borde de cepillo. Los bifosfonatos también inhiben la osteoclastogénesis mediada por IL-6.¹¹⁻¹⁹

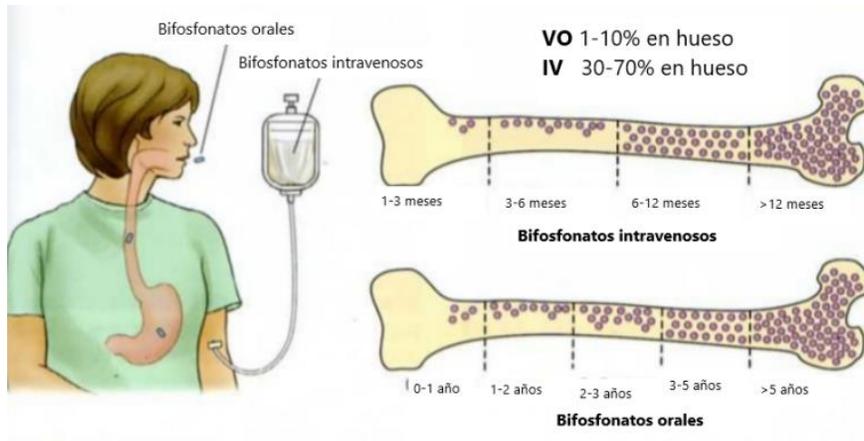


Fig. 10. Concentración de Bifosfonato en hueso. ¹¹

Las acciones también pueden estar parcialmente mediadas por los efectos de los osteoblastos, como la estimulación de un factor inhibidor de osteoclastos producido por osteoblastos.¹¹

A dosis terapéuticas, los bifosfonatos principalmente inhiben la resorción ósea; en dosis más altas, también puede inhibir la mineralización ósea (fig. 11). Se han empleado bisfosfonatos en el tratamiento de una variedad de trastornos de hueso, incluidas las enfermedades debilitantes, ante todo su uso ha sido en los trastornos de desgaste que resultan en alta resorción ósea. ¹⁹

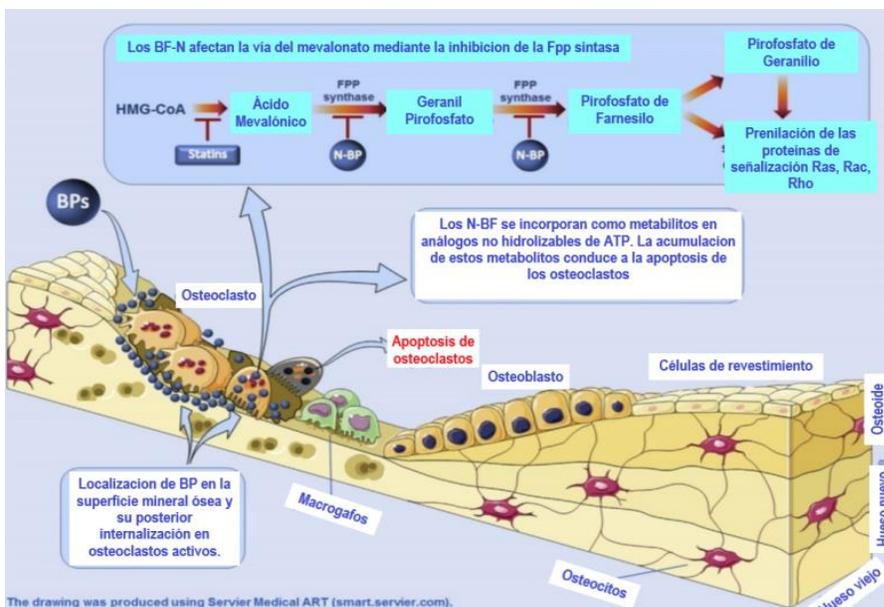


Fig. 11. Mecanismo de acción de los Bifosfonatos a nivel celular y molecular.²²

Todos los BF actúan a través de la unión de los radicales de fosfato a la hidroxiapatita, en donde el carbono y el fosfato dan el nombre a estos fármacos (fosfonatos); la presencia de dos radicales de fosfonato (bifosfonatos) sirve de conexión para el mecanismo de acción molecular de estos compuestos; y bajo este diseño el etidronato fue el primer BF aprobado para su uso clínico hace más de 30 años. Los BF tienen dos radicales laterales: R1 y R2. El R1 es un hidroxilo común a todos los BF utilizados y permite su fijación al tejido óseo. En contraparte, las diferencias estructurales en el R2 dan las características particulares en potencia y efectos clínicos a cada uno de los diferentes compuestos. Los BF de segunda generación contienen un radical nitrogenado expresado como terminal «amino» que está ausente en los de primera generación. En la segunda generación, el pamidronato y alendronato contienen radicales amino libres; posteriormente, se desarrollaron moléculas más complejas con un anillo heterocíclico como risedronato y zoledronato (3a generación) cuyo diseño fue para dar mayor eficacia y seguridad terapéutica (fig. 12).²⁰

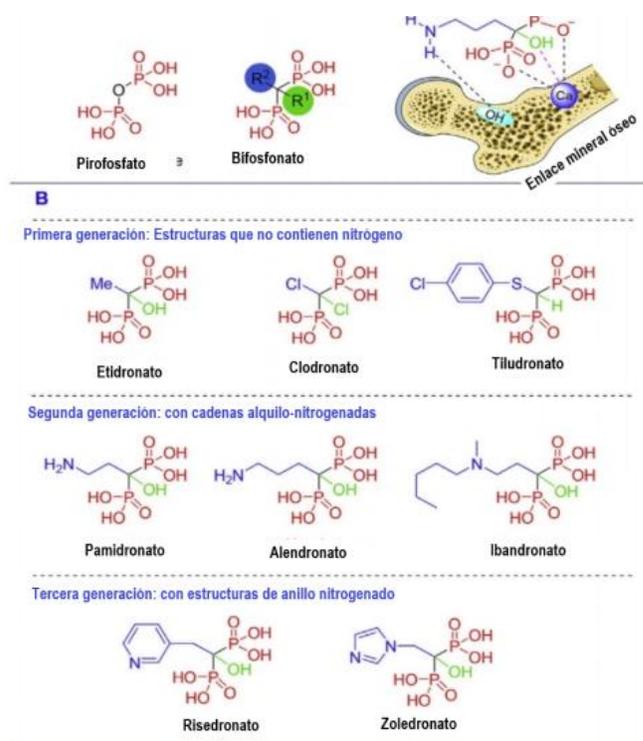


Fig. 12. Estructura química de los bifosfonatos divididas en generaciones.²²

Bifosfonatos no nitrogenados:

Etidronato, clodronato y tiludronato

Bifosfonatos nitrogenados:

Alendronato, risedronato, pamidronato, ibandronato y zolendronato.²⁰

La mayor potencia de los BF nitrogenados se debe a su capacidad para inhibir la enzima farnesil pirofosfato sintetasa (FPS) que participa de manera crítica en la síntesis de colesterol y diversos lípidos (isoprenoides) por la célula y en especial por osteoclastos, los cuales:

Regulan la función y morfología de los osteoclastos

La estructura del citoesqueleto

La membrana con borde en cepillo

El tráfico de lisosomas

El reclutamiento

La sobrevivencia de estas células²⁰

Debido a estos efectos, no sólo se suprime el remodelado óseo; además, se induce apoptosis temprana de los osteoclastos cuando endocitan estos compuestos al citosol. La capacidad de fijación a la hidroxiapatita ósea determina la duración del efecto del fármaco y la intensidad en la inhibición de la FPS está relacionada a la potencia antirresortiva. Estas dos propiedades explican los efectos sistémicos de cada fármaco; por ejemplo, el risedronato es un potente inhibidor de la FPS, pero no se fija con tanta avidéz a la hidroxiapatita como el alendronato y el zolendronato. Al respecto, debe mencionarse que la potencia misma del bifosfonato no implica que exista un beneficio similar o de la misma magnitud en cuanto al incremento en la densidad de masa ósea (DMO) y su capacidad para disminuir la incidencia de nuevas fracturas.²⁰

3.1.1. Etidronato

El primer Bifosfonato utilizado para el tratamiento de una enfermedad humana (miositis osificante progresiva en un niño de 16 meses lactante), fue patentado en

1966 y aprobado para uso médico en 1977 bajo el nombre comercial de Didronel® para la osteoporosis, la hipercalcemia de malignidad y la enfermedad ósea de Paget. Etidronato especialmente en las dosis más altas (10-20 mg / kg / día), causó una rápida disminución de los marcadores de remodelación ósea, que fue más eficaz que el observado con calcitonina. Se encontró que la dosis total de etidronato administrada dentro un período de 3 a 6 meses fue más importante que la frecuencia de administración (Khairi et al. 1974). Los primeros ensayos clínicos demostraron la potencia incrementada del etidronato para controlar una enfermedad activa en comparación con la calcitonina. Además, a diferencia de la calcitonina, para la cual las respuestas fueron máximas aproximadamente a los 6 meses, el etidronato mostró un efecto incremental sobre la remodelación ósea durante el curso de tratamiento. Otra diferencia crucial fue que la respuesta provocada por la calcitonina duró sólo hasta su uso, mientras que el bifosfonato se continúa liberado a medida que avanzaba la reabsorción, lo que resultó en una respuesta persistente incluso después de interrumpir el tratamiento.²¹⁻²²⁻²³

3.1.2. Clodronato

Patentado en 1989 e inicialmente comercializado por el Instituto Gentili (ahora Abiogen) en Italia, se descubrió que poseía una mayor actividad antirresortiva que el etidronato, pero exhibía menos afinidad por el hueso, atribuido a su falta de un grupo α -hidroxi. Se ha utilizado para medicamentos con los nombres comerciales de Bonafos®, Clasteon® y Ostac® para el tratamiento de lesiones osteolíticas, hipercalcemia y dolor óseo asociados con esqueléticos morbilidad en pacientes con cáncer de mama metastásico.²¹⁻²²⁻²³

El clodronato nunca ganó mucha atención, probablemente porque estaba ensombrecido por el pamidronato intravenoso introducido en el mercado farmacéutico como el próximo salto en el tratamiento de enfermedad ósea de Paget. Sin embargo, sus usos han conducido a un desarrollo esencial en el tratamiento de la enfermedad. Clodronato utilizado en una dosis óptima de 800 mg / día durante 6 meses fue más potente que el etidronato. Los estudios demostraron que el uso de esta droga en dosis mayores no afectó de manera más efectiva la reducción de

hueso o la duración de la remisión, pero esos estudios fueron los primeros en concluir que la duración de la remisión bioquímica dependía del recambio óseo post terapéutico más bajo. El clodronato fue el primer BP en administrarse por vía intravenosa a dosis elevadas.²¹⁻²²⁻²³

3.1.3. Tiludronato

El tiludronato es único entre los BP de primera generación por contener un grupo 4-clorofeniltio en la cadena lateral R2. El tiludronato (marca Skelid®) es un medicamento aprobado por la FDA que se usa para el tratamiento de la enfermedad ósea de Paget. Los BP de primera generación exhiben un estrecho rango de dosis terapéutica entre el mínimo para la inhibición adecuada del hueso reabsorción y el máximo no causan deterioro de la mineralización ósea. El uso de tiludronato resultó en un buen control del recambio óseo sin causar mineralización defectuosa, y los estudios han confirmado las suposiciones que ya se hicieron con el uso de clodronato. Aunque estos Bifosfonatos de primera generación ya no se utilizan para tratar enfermedad de Paget, su contribución a la comprensión de la esencia de la enfermedad.²¹⁻²²⁻²³

3.1.4. Pamidronato

Es un a-hidroxi bifosfonato en cuya cadena lateral R2 es un grupo 3-aminoetilo primario. El pamidronato fue patentado en 1971 como ablandador de agua y posteriormente como agente farmacéutico para prevenir los trastornos del calcio. En 1998, Novartis Pharmaceuticals Corporation recibió la aprobación de la FDA para el pamidronato inyectable con el nombre comercial de Aredia® para el tratamiento de la hipercalcemia asociada con malignidad, enfermedad ósea de Paget y metástasis óseas osteolíticas de cáncer de mama o lesiones osteolíticas del mieloma múltiple, junto con la terapia antineoplásica estándar. Se encontró que el pamidronato era significativamente más potente que cualquier fármaco antirresortivo de bifosfonato anterior mientras que tiene menos riesgo de efectos adversos sobre la mineralización ósea.²¹⁻²²⁻²³

Un gran avance en el uso de bifosfonatos en el tratamiento de la enfermedad de Paget fue el informe de que la resorción ósea volvió a un nivel normal después de una semana de tratamiento con pamidronato, mientras que el proceso de formación ósea permaneció estabilizado dentro de 3-6 meses, así como el número de osteoblastos y osteoclastos disminuyeron a un rango normal.²¹⁻²²⁻²³

3.1.5. Alendronato

La extensión de la cadena lateral de alquilo en PAM R2 produjo nuevos fármacos clínicos antirresortivos: alendronato Fosamax®, sintetizado por primera vez en 1978, exhibió mejores resultados, se han utilizado ampliamente como tratamiento para osteoporosis posmenopáusica. Es un potente agente antirresortivo que aumenta la densidad de masa ósea en sitios esqueléticos tanto trabeculares como corticales. El tratamiento se da una vez por semana, la dosis de 70 mg es utilizada actualmente en la práctica diaria, tiene el mismo perfil farmacodinámico con el tratamiento diario y concomitantemente mejora la adherencia de los pacientes.²¹⁻²²⁻²³

3.1.6. Risedronato

Aumenta significativamente la DMO en todos los sitios esqueléticos, aunque en menor magnitud en comparación con alendronato, por lo que es el segundo de elección para tratar osteoporosis u osteopenia. un hallazgo posiblemente atribuido a la diferencia en la inhibición ósea. La dosis terapéutica es de 35 mg / semana.

De manera similar con alendronato, la dosis diaria conveniente de risedronato ha sido reemplazado durante mucho tiempo con la administración de la dosis acumulativa semanal o mensual.²¹⁻²²⁻²³

3.1.7. Ibandronato

Es otro BP nitrogenado de uso común. Estudios ibandronato sugieren que tanto la dosis como los intervalos de dosificación son importantes factores relacionados con la respuesta al tratamiento. Es usado en hipercalcemia no tumoral, prevención de complicaciones óseas en pacientes con cáncer de mama y metástasis ósea y osteoporosis. Tras la exposición sistémica inicial el ácido ibandrónico se une rápidamente a los huesos.¹¹⁻²¹⁻²²⁻²³

3.1.8. Zoledronato

Finalmente, se encontró que el zoledronato tiene la mayor afinidad por cristales de hidroxapatita y es el inhibidor más potente de la enzima FPPS, que es el objetivo de esta clase de fármacos. En ensayos clínicos, se normalizó el nivel de alendronato en mayor medida (en el 89% de los pacientes) en comparación con risedronato (58%). Debido a su rápida acción, el zoledronato también es más rápido en mejorar la calidad de vida del paciente, incluido el alivio del dolor. La observación más impresionante fue que incluso después de 2 años de su infusión, la respuesta terapéutica persistió en el 98% de los pacientes tratado con esta droga. La alta potencia del zoledronato le permite controlar la actividad de la enfermedad durante muchos años después de una sola dosis.¹¹⁻²¹⁻²²⁻²³

Bifosfonato	Indicación terapéutica	Contiene nitrógeno	Dosis	Vía de admn.	Potencia
Etidronel (Didronel, Procter Y Gamble)	Enf Paget	No	300-750 mg/día x 6 meses	VO	1
Tiludronato (Skelid, Sanofi-Aventis)	Enf Paget	No	400 mg/día x 3 Meses	VO	50
Alendronato (Fosamax, Merck)	Osteoporosis	Si	10 mg/día o 70 mg/semana	VO	1000

Residronato (Actonel, Procter Y Gamble)	Osteoporosis	Si	5 mg/día o 35 mg/semana	VO	1000
Ibandronato (Binivia, Roche)	Osteoporosis	Si	2,3 mg/día o 150 mg/semana	VO	1000
Pamidronato (Aredia, Novartis)	Metástasis ósea	Si	90 mg/3 Semanas	IV	1000-5000
Zoledronato (Zometa, Novartis)	Metástasis ósea	Si	4 mg/3 Semanas	IV	10000+

Tabla 1. Indicaciones Primarias e información de dosificación para bifosfonatos comercializados actualmente.¹¹

3.2. Denosumab

Es un anticuerpo monoclonal IgG2 completamente humano que se une e inhibe a RANKL con alta especificidad y afinidad. RANKL es esencial para la activación de su receptor, en la superficie de los osteoclastos y sus precursores, que promueve su diferenciación, función y supervivencia. Osteoprotegerina (OPG), un receptor soluble de RANKL que lo une, interceptando así la activación de RANK, es el antagonista natural de RANKL. El desequilibrio de la relación RANKL / OPG está asociada con la osteoporosis y otras enfermedades metabólicas óseas. La administración de denosumab resulta en la supresión de la resorción ósea, que es considerablemente más largo que el de previamente probado moléculas de OPG después de la inyección de denosumab, los marcadores de resorción ósea son reducidos rápidamente (dentro de las primeras 12 h) y profundamente (> 80% del valor inicial), alcanzando un nadir aproximadamente 1 mes y permanecer suprimido durante los siguientes 6 meses y luego comienzan a aumentar gradualmente, mientras que el hueso y los marcadores de formación disminuyen en un 55-75% a los 2-3 meses después de la inyección (fig. 13). Como con cualquier otro potente agente antirresortivo, por ejemplo, los bifosfonatos, la disminución de la remodelación ósea da como resultado una reducción transitoria del suero y niveles de calcio, lo que provoca un aumento de la paratiroides sérica hormona (PTH),

especialmente durante los primeros 1-2 meses. Basado en su farmacocinética, la dosis aprobada es de:

60 mg se administra por vía subcutánea cada 6 meses.

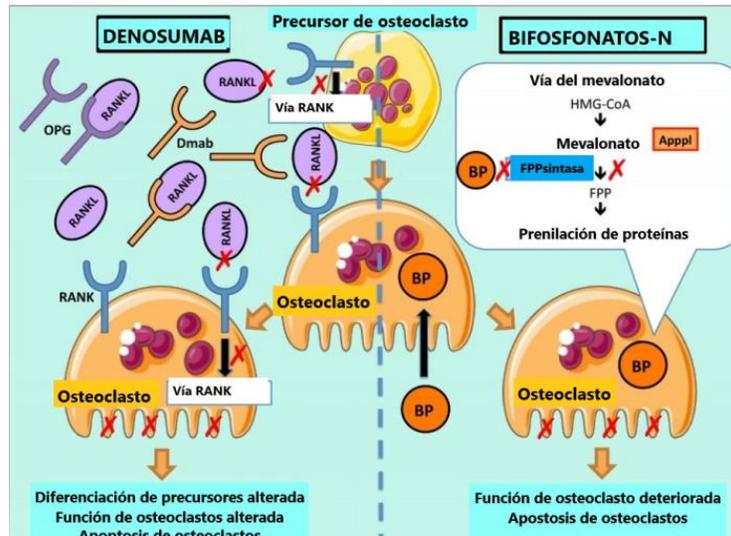


Fig. 13. Diferencia entre mecanismos de acción de Bifosfonatos vs Denosumab.²³

Esta forma intermitente de administración hace que el agente sea atractivo, especialmente para pacientes mayores que toman mayor cantidad de medicamentos, incapacidad para permanecer en posición vertical posición para memoria prolongada o deteriorada, y aumenta la persistencia al tratamiento.¹⁻²³

3.3. Antiangiogénicos

Las tirosina quinasas (TKI) son enzimas que juegan un papel clave en la modulación de la señalización del factor de crecimiento y puede resultar en un mayor crecimiento y proliferación celular promover metástasis de tumores. El uso de TKI es una novedad terapia dirigida que tiene como objetivo inhibir la actividad de estos enzimas y bloquean las moléculas que están sobreexplotadas presionado por las células tumorales. Todos los inhibidores de la tirosina quinasa comparten el mismo mecanismo de acción general, pero se puede subclasificar en un solo TKI o varios

TKI, dependiendo de la cantidad de enzimas que trabajan para inhibir. Los TKI incluyen el receptor del factor de crecimiento epidérmico, receptores del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGFR), receptores de factores de crecimiento derivados de plaquetas y receptor del factor de células madre.²⁴⁻²⁵

Los inhibidores de la tirosina quinasa se utilizan comúnmente en el tratamiento de los carcinomas de células renales (CCR), gastrointestinales tumores estromales (GIST) y tumores neuroendocrinos (NET), así como neoplasias hematológicas, como leucemias. En contraste con la quimioterapia convencional, los inhibidores de la tirosina quinasa se administran por vía oral en tabletas o cápsulas generalmente se toman una o dos veces al día.²⁴⁻²⁵

Actualmente, se ha aprobado el uso de 30 TKI, 8 y de estos 8 (27%) se ha informado que están implicados en desarrollo ONM. La teoría propuesta para los TKI relacionados con osteonecrosis mandibular es multifactorial, pero se acepta en gran medida que está relacionado con sus importantes efectos antiangiogénicos.²⁴⁻²⁵

La angiogénesis es el proceso responsable del crecimiento y la diferenciación de células endoteliales para formar nuevos vasos sanguíneos. factores, como el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), factor de crecimiento de fibroblastos y derivados de plaquetas receptor del factor de crecimiento, que los inhibidores de la tirosina quinasa actúan para bloquear VEGF quien participa en la regulación de la función de los osteoclastos, así como en su diferenciación y supervivencia. Por lo tanto, la inhibición de los VEGFR por los TKI altera la remodelación ósea.²⁴⁻²⁵

Esta disrupción subsiguiente se ha planteado como hipótesis jugando un papel clave en el desarrollo de ONM.

3.3.1. Bevacizumab

El primer angiogénico clínicamente disponible puede unirse y bloquear la acción de VEGF el cual es esencial para la formación, autorregulación y supervivencia de los osteoclastos. Por lo tanto, al afectar VEGF da como resultado una disminución en la capacidad de resorción ósea. ²⁴⁻²⁵

Es un anticuerpo monoclonal humanizado administrado por vía intravenosa en el tratamiento de cánceres múltiples, pero es más complejo utilizado principalmente en, cánceres de pulmón de células pequeñas, cáncer colorrectal (CCR), cáncer de mama, cáncer de ovario y glioblastomas. ²⁴⁻²⁴

Además del cáncer, también se ha utilizado en el tratamiento de la degeneración macular para inhibir los vasos sanguíneos desarrollo en la retina. Los efectos antiangiogénicos de bevacizumab dependen de la dosis y del tiempo de administración, lo que sugiere que aquellos con una dosis más alta por un período más largo tienen un mayor riesgo de desarrollar osteonecrosis. ²⁴⁻²⁵

Tres ensayos clínicos: Avastin y Docetaxel encontraron la incidencia de ONM en pacientes tratados con bevacizumab del 0,3% al 0,4%, pero cuando se combina con bifosfonatos, el total de la incidencia aumentó de 0,9% a 2,4%. Sin embargo, se demostró una mayor Incidencia de ONM del 16% en un grupo de 116 pacientes, tratados con bifosfonatos junto con antiangiogénico (bevacizumab, sunitinib y sorafenib) en comparación de sólo una incidencia del 1,1% cuando solo se ocupaban bifosfonatos. ²⁴⁻²⁵

3.3.2. Sunitinib

Es un TKI multidireccional introducido en 2006 y utilizado inicialmente en el tratamiento de los CCR metastásicos y tumores del estroma gastrointestinal (GIST), pero también se ha demostrado que es eficaz en el tratamiento del cáncer de mama, CCR, cáncer de pulmón de células no pequeñas avanzado y tumor neuroendocrino (TNE).

Es un medicamento oral que reduce la angiogénesis. Inhibe la señalización celular al unirse a múltiples receptores de la tirosina quinasa que se dirigen a macrófagos que luego tienen un efecto sobre los monocitos para inhibir al osteoclasto dentro del circuito de retroalimentación del desarrollo osteoclástico. En 2011, la Agencia Europea de Medicamentos emitió una advertencia con respecto a la ONM para pacientes que toman sunitinib después, se notificaron casos más graves. Se presentaron informes de casos de sunitinib ONM relacionados que ocurren espontáneamente o después de extracción en pacientes con carcinoma renal, que fueron tratados juntamente con antirresortivos. Cuando sunitinib se administra al mismo tiempo que un antirresortivo, el riesgo de ONM es mayor. Se informó una incidencia de ONM del 16% en un grupo de 116 pacientes que utilizan bifosfonatos junto con TKI (sunitinib y sorafenib) y sólo una incidencia del 1,1% cuando se utilizaron bifosfonatos de forma aislada.²⁴⁻²⁵

3.3.3. Cabozantinib

ha sido aprobado para el tratamiento de cáncer de tiroides medular metastásico, así como tratamiento de tercera línea para los CCR. los ensayos de fase II están investigando actualmente su valor en el tratamiento del cáncer de próstata avanzado. Un informe se describió con la ocurrencia de ONM después de una extracción dental en la mandíbula de un paciente en tratamiento activo con cabozantinib por cáncer de tiroides metastásico.²⁴⁻²⁵

3.3.4. Everolimus

Everolimus es un inhibidor de mTOR (diana de rapamicina en células de mamífero) de primera generación utilizado para la inmunosupresión y el tratamiento del cáncer. Ha sido implicado en ONM con su único uso y cuando se usa junto con bifosfonatos. En la literatura se han reportado casos de osteonecrosis mandibular en pacientes que estaban tomando everolimus pero no tenía antecedentes de uso de otros medicamentos relacionados.²⁴⁻²⁵

3.3.5. Aflibercept

Es una proteína de fusión soluble utilizada en el tratamiento del CCR metastásico, degeneración macular, y edema macular por inyección intravítrea. Similar a otros antiangiogénicos, aflibercept también inhibe VEGF, siendo un receptor señuelo soluble. Su papel en la ONM se ha destacado por las características de la droga, y varios informes, han demostrado el fármaco para causar ONM. Tres casos de ONM relacionados con el tratamiento con aflibercept para GIST, sin ningún otro medicamento conocido estando implicado en ONM. El reconocimiento del papel de aflibercept en el desarrollo de ONM ha dado lugar a una advertencia de seguridad con respecto a este medicamento y consejos que los pacientes deben someterse a un examen dental completo antes de comenzar el fármaco y evitar procedimientos invasivos.²⁴⁻²⁵

4. OSTEONECROSIS MANDIBULAR

Se define como la presencia de hueso necrótico o expuesto que puede ser sondeado a través de una fistula intraoral o extraoral en la región mandibular que ha persistido durante más de 8 semanas, tratamiento actual o previo con agentes antirresortivos o antiangiogénicos y ausencia de antecedentes de radioterapia en la región maxilofacial o enfermedad metastásica evidente.¹⁻³

Las 8 semanas estipuladas son consistentes con un tiempo promedio en el cual los traumas o procedimientos quirúrgicos orales hubieran cicatrizado en pacientes sanos.¹

4.1. Fisiopatología.

La fisiopatología aún no se comprende claramente y permanece como un área activa de investigación. Las hipótesis actuales apuntan a una naturaleza multifactorial, donde la alteración de la función normal de los osteoclastos aparenta ser fundamental en su desarrollo, ya que afecta la capacidad de remodelado óseo. La inhibición del suministro sanguíneo, así como la infección y el trauma óseo presentan roles importantes.³

Hipótesis de mecanismo fisiopatológico:

Supresión de remodelado óseo

Los BF y otros fármacos antirresortivos como el denosumab, inhiben la diferenciación y función de los osteoclastos aumentando la apoptosis lo que lleva a una disminución de reabsorción y remodelación.

La diferenciación del osteoclasto juega un papel fundamental en la curación y remodelación en todos los sitios esqueléticos, pero la ONM ocurre principalmente dentro del hueso alveolar maxilar y mandibular. Una mayor frecuencia de remodelación en los maxilares puede explicar la predisposición en comparación con

otros huesos en el esqueleto, ya que los BF se encuentran atraídos al tejido óseo con altas tasas de remodelación. En los maxilares existen frecuentes microfracturas y daño óseo resultado de la masticación y los hábitos para funcionales que incluyen apretar y maloclusión. La falta de reabsorción de microfracturas óseas y el micro daño del esqueleto podría facilitar el desarrollo de osteonecrosis. ¹⁻³⁻²⁶⁻²⁷⁻²⁸⁻²⁹⁻³⁰⁻³¹⁻³²

Alteración inmunológica

La patogénesis en los tumores está comúnmente asociada con una disfunción en el sistema inmune.

Las quimioterapias y los corticosteroides utilizados para el tratamiento de pacientes oncológicos podrían modificar el tejido oral local y la inmunidad sistémica.

El fundamento de este modelo es que la microflora oral podría convertirse más patógena, explicando la naturaleza crónica de estas lesiones y contribuyendo al fracaso de tratamientos estándar para inducir la curación. ¹⁻³⁻²⁶⁻²⁷⁻²⁸⁻²⁹⁻³⁰⁻³¹⁻³²

Inhibición de la angiogénesis

La angiogénesis es un proceso que implica migración y diferenciación de células endoteliales a formar nuevos vasos sanguíneos. Las terapias angiogénicas son ahora muy empleadas para la inhibición de la invasión tumoral y metástasis, dirigidas a moléculas de señalización vascular, como el VEGF son utilizados. La osteonecrosis se considera la interrupción de suministro vascular o una necrosis avascular, por lo tanto, no es sorprendente que la inhibición de la angiogénesis una hipótesis principal en la fisiopatología de la ONM. Experimentos in vitro han demostrado consistentemente una disminución en la angiogénesis a pacientes tratados con cáncer por ácido zoledrónico. Además, hay cada vez más literatura que relaciona ONM en pacientes que reciben fármacos antiangiogénicos. Sin

embargo, no se ha informado inhibición de la angiogénesis con denosumab. ¹⁻³⁻²⁶⁻²⁷⁻²⁸⁻²⁹⁻³⁰⁻³¹⁻³²

Toxicidad de bifosfonatos en tejido blando

Los bifosfonatos se dirigen principalmente al osteoclasto al unirse a la hidroxapatita en el hueso. A pesar de esto, se han reportado múltiples tipos de células a las que inducen apoptosis o disminución de la proliferación. Ha sido demostrado que el alendronato es tóxico para el tejido subcutáneo induciendo inflamación, así como formación de microabscesos y necrosis. ¹⁻³⁻²⁶⁻²⁷⁻²⁸⁻²⁹⁻³⁰⁻³¹⁻³²

Otros investigadores han demostrado que concentraciones bajas de zolendronato afectan a los fibroblastos gingivales y líneas celulares de queratinocitos a través de la inducción de genes reguladores de la apoptosis. Esta posibilidad sin embargo ha sido cuestionada ya que el denosumab no causa toxicidad en tejidos blandos. Los bifosfonatos se acumulan en hueso alveolar después de un uso prolongado. Al existir una manipulación quirúrgica del área se puede producir liberación local de los BF del hueso debido al ambiente ácido, incorporándose así a células epiteliales causando toxicidad adicional e inhibiendo la curación. ¹⁻³⁻²⁶⁻²⁷⁻²⁸⁻²⁹⁻³⁰⁻³¹⁻³²

Inflamación e infección

La extracción dental es generalmente el evento incitante más común asociado con ONM, pero las extracciones en la población son indicadas por infecciones periapicales, periodontales o inflamación. La inflamación/infección se ha pensado tiene un papel importante, ya que se desarrolla en el sitio de la extracción dental con enfermedad periodontal o infección alrededor del diente. Los primeros estudios identificaron bacterias, especialmente *Actinomyces*, en muestras biopsiadas de hueso necrótico extraídas de pacientes con ONM. ¹⁻³⁻²⁶⁻²⁷⁻²⁸⁻²⁹⁻³⁰⁻³¹⁻³²

Predisposición genética

La interacción entre genes y fármacos puede influenciar el riesgo a desarrollar ONM. Se ha sugerido que ciertos polimorfismos en la farnesyl pirofosfato sintetasa o en el citocromo P450 de determinados genes asociados al recambio óseo y formación de colágeno podrían predisponer al desarrollo de ONM. ¹⁻³⁻²⁶⁻²⁷⁻²⁸⁻²⁹⁻³⁰⁻³¹⁻³²

4.2. Incidencia

La incidencia de la ONM en pacientes que reciben dosis oncológicas de BP o denosumab se estima en 1-15%, y la frecuencia en la población de pacientes con osteoporosis que reciben dosis mucho más bajas de BP o denosumab, en 0,001-0,01%.¹⁻³

ONM no se observó clínicamente antes del uso de medicamentos antirresortivos o antiangiogénicos. Las lesiones necróticas del hueso mandibular fueron sólo observado en pacientes con cáncer de cabeza y cuello tratados con radiación terapia o en casos de inmunosupresión e infección graves, con mayor frecuencia en personas infectadas por el VIH que presentaron con necrosis del hueso alveolar resultante de una periodontitis grave.³³

Varios informes han citado tanto la incidencia como la prevalencia de ONM. Sin embargo, debido al subregistro, el sesgo en el reclutamiento de sujetos y los estudios observacionales, la incidencia y la prevalencia no se pueden determinar con precisión. Un estudio prospectivo controlado que comparó el uso de ácido zoledrónico y denosumab en un total de 5723 pacientes con cáncer mostró que el riesgo general de ONM fue del 1,6% y específicamente del 1,3% en aquellos individuos que habían recibido ácido zoledrónico y el 1,8% en pacientes que habían recibido denosumab.³³

El tiempo y la frecuencia del uso de antirresortivos pueden afectar el riesgo de desarrollo de ONM. Estudios más recientes evaluaron la incidencia de ONM en pacientes con metástasis ósea tratados secuencialmente con BP y denosumab es del 6,7% en el grupo de BP solo y del 10% en los pacientes tratados con

denosumab. En este estudio, la incidencia de ONM aumentó al 15,5% en pacientes tratados con un BF y que cambiaron a denosumab.³⁴

Un informe sobre ONM declaró que la frecuencia estimada de ONM en pacientes con cáncer tratados con BP o denosumab variaron entre 1% y 15%, en comparación con la frecuencia en pacientes con osteoporosis que se estimó entre 0,001% y 0,01%. Pacientes con cáncer en tratamiento con antiangiogénicos solos o en combinación con BP también se ha informado que tienen un mayor riesgo de ONM. La incidencia de ONM en un estudio que evaluó la eficacia de una combinación entre BP y un inhibidor de tirosina quinasa encontró un 10% incidencia de ONM. Varios estudios han informado extracciones como uno de los principales factores de riesgo de esta complicación.³⁵

Se ha estimado que el riesgo de desarrollo de ONM después de la extracción dental es de uno en 200 (0,5%). Sin embargo, un segundo informe de 2015 sugiere que la osteonecrosis ya puede estar presente asociada con enfermedad dental local como periodontitis o infección periapical en el momento de la extracción. De hecho, está universalmente aceptado que la presencia de enfermedad dental e infección local son factores clave asociados con el desarrollo de ONM. Así, se podría especular que la activación de la enfermedad dental debido al proceso de osteonecrosis es lo que lleva a la extracción.³⁶⁻³⁷

4.3. Factores de riesgo

Relacionados con el fármaco

El principal factor de riesgo para ONM es la exposición actual o previa con fármacos antirresortivos o antiangiogénicos, una duración de tratamiento mayor a 3-4 años y la vía de administración, ya que sabemos los BF intravenosos poseen una mayor potencia y fijación a tejido óseo. ²⁻³⁻²⁵⁻³⁰

Factores locales

Tratamiento quirúrgico

La cirugía dentoalveolar se considera un factor de riesgo importante para desarrollar ONM. Varios estudios han informado que en pacientes con ONM, la extracción de dientes es un evento predisponente común, con 52 a 61% de los pacientes que informan la extracción de dientes como el desencadenante.

En un estudio de cohorte longitudinal de una muestra de pacientes con cáncer expuesto a BF intravenosos (predominantemente zoledronato), la extracción de dientes se asoció con un 33 veces mayor riesgo de ONM. La mejor estimación actual del riesgo de la ONM en pacientes expuestos a PA oral después de la extracción del diente es de 0.5% .111%, la estimación se derivó de una evaluación prospectiva de 194 pacientes expuestos a BP que se sometieron a la extracción de al menos un diente; en esta muestra, solo un paciente desarrolló ONM tras la extracción dental.

.2-3-25-30

Anatómicos

Se sabe que tiene mayor incidencia el hueso mandibular (73%).

El uso de prótesis removibles totales o parciales mal ajustadas se ha asociado con un mayor riesgo de ONM debido a la fuerza que se ejerce sobre el reborde residual ocasionando mayor reabsorción ósea, así como irritación constante sobre la zona de uso mayormente en pacientes con cáncer expuestos a fármacos antirresortivos/ antiangiogénicos.

La presencia de exostosis óseas en mandíbula también se reporta como factor de riesgo ya que generalmente son poco celulares y vascularizados, su tasa de recambio óseo es alta y la mucosa que lo reviste muy delgada. .2-3-25-30

Enfermedad bucal concomitante

Enfermedad dental inflamatoria preexistente, como enfermedad periodontal o patología periapical, es un factor de riesgo bien reconocido. En pacientes con cáncer y ONM la enfermedad dental inflamatoria preexistente fue un factor de riesgo en el 50% de los casos. Dado que uno de los tratamientos más comunes en la enfermedad dental inflamatoria es la extracción de dientes, la enfermedad dental preexistente puede confundir la relación entre la extracción del diente y el riesgo de ONM ya mencionado. ²⁻³⁻²⁵⁻³⁰

Demográficos, sistémicos y otros

La edad y el sexo se informan de forma variable como factores de riesgo para ONM, la mayor prevalencia de esta complicación en la población femenina de la quinta década de vida, probablemente un reflejo de la enfermedad subyacente para la cual se prescriben estos agentes (es decir, osteoporosis y cáncer de mama). Hay datos muy limitados que describen la ocurrencia en la población pediátrica.

El uso de medicamentos coadyuvantes como los corticosteroides tiene acciones antiinflamatorias e inmunosupresoras y se ocupan en múltiples inflamaciones, condiciones alérgicas e inmunológicas. Se ha demostrado que los corticosteroides suprimen la producción de VEGF y por lo tanto tienen acción sobre la angiogénesis, así como la inhibición del reclutamiento de osteoclastos y precursores de osteoclastos que conduce a una reducción del volumen de las células que afectan el recambio óseo. Se asocian con un aumento riesgo de ONM al someter a estos pacientes a cirugía oral entre otros tratamientos, con la toma de estos fármacos su sistema inmune puede estar deprimido siendo un factor para colonización bacteriana y presencia de ONM.²⁴

Condiciones comórbidas en pacientes con cáncer que se informa de manera inconsistente que están asociados con un mayor riesgo de ONM incluye anemia (hemoglobina <10 g/dL) y diabetes. El tipo de cáncer también es informado de forma

variable como factor de riesgo. El consumo de tabaco se ha informado de manera inconsistente como factor de riesgo para ONM.²⁻³⁻²⁵⁻³⁰

Factores genéticos

En la literatura se han documentado varios informes que describen polimorfismos de un solo nucleótido (SNP) que se asociaron con el desarrollo de ONM. La mayoría de estos SNP se localizaron dentro de las regiones del gen asociado con el hueso recambio, formación de colágeno o ciertos cambios metabólicos enfermedades de los huesos. En un estudio que analizaron polimorfismos relacionados con la actividad de la farnesil difosfato sintasa (la enzima específicamente inhibida por BF), se estableció una correlación positiva con el estado de portador y ONM. En conjunto, estos estudios sugieren que una sensibilidad de la línea germinal a BF pueden existir. ²⁻³⁻²⁵⁻³⁰

En resumen, la literatura actual reafirma que el riesgo de ONM es significativamente mayor en pacientes con cáncer que reciben terapia antirresortiva en comparación con los regímenes de tratamiento para la osteoporosis. Además, el riesgo de ONM en pacientes osteoporóticos que reciban terapia antirresortiva sigue siendo muy baja independientemente del tipo de fármaco (BF, denosumab) y tiempos de dosificación. Terapias dirigidas contra el cáncer (VEGF e inhibidores de la tirosina quinasa) también están asociados con la necrosis de la mandíbula, pero aún se necesitan estudios adicionales de estos medicamentos.²⁻³⁻²⁵⁻³⁰

4.4. Presentación clínica

Una revisión de los casos en la literatura confirmó una asociación de ONM con los siguientes diagnósticos: mieloma múltiple 46%, cáncer de mama 39%, próstata 6%, osteoporosis 4% y otros 5%. La presentación clínica característica de ONM se caracteriza por la presencia hueso necrótico expuesto en un área de la cavidad bucal normalmente cubierta por mucosa o la presencia de un trayecto fistuloso. El sitio puede estar rodeado de inflamación tejidos, presentan secreción purulenta y son dolorosos. En casos avanzados, cuando aumenta la extensión de la necrosis, los pacientes pueden quejarse de una sensación de hormigueo o hipo sensibilidad. La actualización más reciente (2014) de la Asociación Americana de Cirujanos Orales y Maxilofaciales confirmó la estadificación para ONM, con amplia aceptación internacional entre proveedores de atención médica. Esta clasificación presenta diferentes etapas de desarrollo de ONM basadas en signos y síntomas y gravedad. Un aspecto controvertido de esta clasificación es el escenario cero. Esta etapa propone que un paciente en tratamiento con uno de los medicamentos asociados con el riesgo de desarrollar ONM se presenta con signos y síntomas clínicos de infección activa, secreción purulenta a través del periodonto o una fístula, o dolor, pero el hueso necrótico no se puede visualizar clínicamente. El aspecto controvertido de esta clasificación por etapas se discute en la literatura actual. El modelo ejemplificado por la etapa cero, sin embargo, puede ser una consideración muy importante en relación con el potencial diagnóstico temprano de la complicación.³¹⁻³⁸

4.5. Estadios según la AAOMS

La AAOMS propuso es siguiente sistema de estadificación para la patología de acuerdo con la severidad, así dirigir adecuadamente el tratamiento y evaluar pronóstico en pacientes bajo medicación antirresortiva y antiangiogenica (fig.14).

Estadificación	Características
Estadio 0 (variante de hueso no expuesto)	<p>Síntomas clínicos: ausencia de necrosis ósea, pero se presentan con síntomas inespecíficos o hallazgos clínicos y radiográficos:</p> <p>Odontalgia no explicada por causa ontogénica.</p> <p>Dolor óseo en maxilares que se puede irradiar a la región de la articulación temporomandibular.</p> <p>Dolor sinusal que puede estar asociado con inflamación y engrosamiento de la pared del seno maxilar.</p> <p>Función neurosensorial alterada.</p> <p>Movilidad dental no explicada por enfermedad periodontal crónica.</p> <p>Fístula periapical o periodontal que no se asocia con necrosis pulpar causada por caries, trauma o restauraciones.</p> <p>Hallazgos radiográficos</p> <p>Pérdida o reabsorción de hueso alveolar no atribuible a enfermedad periodontal crónica.</p> <p>Cambio en el patrón trabecular: hueso denso y sin hueso nuevo en los alvéolos de extracción.</p> <p>Regiones de osteosclerosis que involucran hueso alveolar o hueso basilar circundante</p> <p>Engrosamiento y oscurecimiento del ligamento periodontal (engrosamiento de la lámina dura, esclerosis y disminución del espacio del ligamento periodontal) (fig. 12).</p> <p>La variante no expuesta de OMAM, puede ocurrir en pacientes con antecedentes de enfermedad en etapa 1, 2 o 3 que se han curado y no tienen evidencia clínica de hueso expuesto.</p>
Estadio 1	<p>Síntomas clínicos: hueso expuesto y necrótico una fístula que sondea al hueso en pacientes asintomáticos y sin evidencia de infección.</p> <p>Se pueden presentar hallazgos radiográficos mencionados para el estadio 0, que se localizan en la región del hueso alveolar.</p>
Estadio 2	<p>Síntomas clínicos: hueso expuesto y necrótico o una fístula que sondea al hueso con evidencia de infección. Estos pacientes suelen presentar dolor en el sitio expuesto asociado con enrojecimiento con o sin exudado. Se pueden presentar hallazgos radiográficos mencionados para el estadio 0, que se localizan en la región del hueso alveolar.</p>

Estadio 3	<p>Síntomas clínicos: hueso expuesto y necrótico o fistulas que sondan al hueso con evidencia de infección y al menos 1 de los siguientes:</p> <p>Hueso necrótico expuesto que se extiende más allá de la región del hueso alveolar (es decir, del borde inferior y cigoma en el maxilar).</p> <p>Fractura patológica.</p> <p>Fístula extraoral.</p> <p>Comunicación oroantral u oronasal.</p> <p>Osteolitos que se extiende hasta el borde inferior de la mandíbula o suelo de los senos nasales</p>
------------------	---

Tabla 2. Estadios de ONM por la AAOMS³⁻²⁹⁻³⁸



Estadio 0³⁹



Estadio I³⁸



Estadio II³⁹



Estadio III⁶

Fig. 14. Características clínicas por estadios de la Osteonecrosis mandibular relacionada a medicamentos.

5. DIAGNÓSTICO

La obtención de una historia clínica y un examen clínico completos del paciente sigue siendo el método más eficaz para establecer el diagnóstico de ONM. La adecuada estadificación de ONM es determinante para elegir las pautas de tratamiento específicas de la etapa. Existen pruebas complementarias útiles para evaluar la extensión de la enfermedad o planificar el tratamiento quirúrgico como las mencionadas a continuación.⁵⁻³⁸

Ortopantomografía

Las radiografías siguen siendo estudios de imagen auxiliar diagnóstica de primera línea, la radiografía panorámica hoy en día es la proyección radiográfica más utilizada para un primer estudio, generalmente muestra áreas de radiolucidez (osteólisis) y radiopacidad (osteoesclerosis) mal definidas (fig. 15). También, secuestros óseos, esclerosis o pérdida de la lámina dura y/o ensanchamiento del espacio del ligamento periodontal. Se debe prestar especial atención a la zona de molares mandibulares donde pueden existir signos tempranos de toxicidad en hueso alveolar, así como osificación escasa o nula en sitios de extracción anterior.¹¹⁻

38



Fig. 15. Radiografía panorámica que muestra el patrón de ONM que aparece primero en el hueso alveolar para luego extenderse al borde inferior de la mandíbula³⁹.

Tomografía computarizada

Otro tipo de estudio de mayor efectividad es la Tomografía Computarizada, ya que puede 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 en la región de la cabeza y cuello. Con este estudio podemos observar áreas de esclerosis focal, lámina dura engrosada, formación de sequestro temprano y presencia de hueso perióstico reactivo (fig. 16). Las imágenes obtenidas han demostrado ser más precisas para delimitar la extensión de la enfermedad, lo que es de utilidad en la planificación del tratamiento quirúrgico. ³⁸⁻³⁹⁻⁴⁰

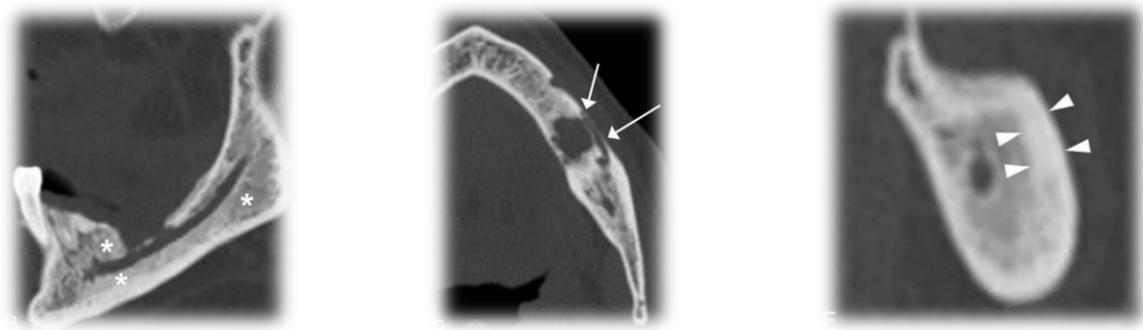


Fig. 16. Tomografía computarizada de haz cónico.

Las reconstrucciones muestran enfermedad de lado izquierdo de la mandíbula (afectando el cuerpo y la rama), muestran médula difusa osteoesclerótica (asteriscos) y presencia de osteólisis (flechas) así como engrosamiento perióstico (puntas de flecha).⁴⁰

Resonancia Magnética

Las imágenes por resonancia magnética son conocidas por su óptimo contraste para evaluar afectación tisular e integridad nerviosa, así como la presencia de edema óseo e inflamación, y a menudo se ocupa para identificar la fase aguda temprana de la osteomielitis (fig.17). Su contraste es menor para tejido duro en comparación con la tomografía computarizada por lo que debido a su bajo nivel de especificidad, tiene un valor predictivo limitado para la detección temprana de la

enfermedad. Dada la falta de radiación ionizante, podría servir como una alternativa equivalente en la evaluación de pacientes con ONM.⁴⁰⁻⁴¹



Fig. 17. Resonancia magnética (tiempo ECO)
Las reconstrucciones muestran enfermedad de lado izquierdo de la mandíbula (afectando el cuerpo y la rama), muestran médula difusa osteoesclerosis (asteriscos) y presencia de osteólisis (flechas) así como engrosamiento perióstico (puntas de flecha).⁴⁰

Telopéptido reticular C terminal (CTX)

El telopéptido reticular C terminal (CTX) es un marcador sistémico de recambio óseo que mediante un índice biológico mide la remodelación ósea y la resorción como parámetro de la función de los osteoclastos.⁴²⁻⁴³

En el año 2003 un estudio de Marx et al. Informó que el nivel sérico en ayunas de CTX era una herramienta útil para la evaluación de riesgos y planificación de tratamientos a pacientes con ONM. La recomendación era no realizar cirugías en pacientes con niveles de CTX inferior a 100 pg/mL y se debía de suspender la terapia de BF hasta lograr niveles de CTX de 150 pg/mL o más. Sin embargo, la sugerencia de un nivel de CTX “más seguro” antes de los procedimientos dentales invasivos se ha basado en ensayos pequeños que no han sido bien controlados, los investigadores no han llegado a un consenso sobre el alcance de precisión y confiabilidad de esta prueba por lo que no se justifica su uso.⁴²⁻⁴³

Estudio histopatológico

La característica histopatológica principal de ONM es la ausencia de osteocitos. Presencia de hueso esclerótico, presencia de microorganismos en las superficies necróticas, de forma común la presencia de *Actinomyces* (fig.18). Tejido blando con formación de tejido de granulación con o sin formación de abscesos. Para emitir un diagnóstico definitivo es indispensable el estudio histopatológico.³⁹

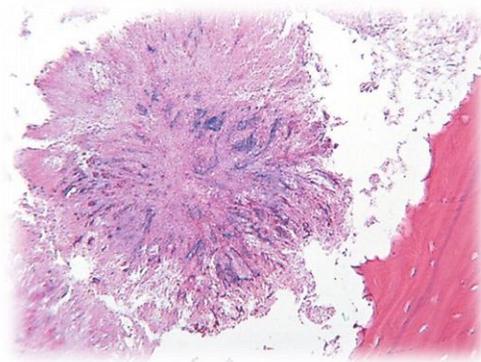


Fig. 18. Colonia de organismos de *Actinomyces* vistos en la superficie del hueso necrótico en un paciente con ONM.³⁹

6. MANEJO DEL PACIENTE

El manejo de ONM es aún controversial. Si bien han sido publicados varios documentos de consenso, la evidencia disponible es insuficiente para generar guías estandarizadas para el tratamiento específico de la enfermedad.

Las pautas de prevención y tratamiento se basan en datos relacionados con las comorbilidades dentales y el evento inicial que resultó en hueso expuesto. Aproximadamente 25% de los casos se desarrollan espontáneamente, mientras que el 75% de los casos se inician por una afección patológica dental o un procedimiento quirúrgico, por lo que controlar estas condiciones antes de la terapia farmacológica podría prevenir hasta el 75% de los casos, si la condición sistémica lo permite, es fundamental que el paciente sea evaluado por un odontólogo, con el fin de optimizar el estado de salud bucal y controlar posibles fuentes de infección.³⁸

Una vez instalada la osteonecrosis mandibular se debe controlar el dolor y la infección, minimizar la progresión de la necrosis ósea y establecer un ambiente adecuado para la cicatrización de los tejidos.²⁵

6.1. Tratamiento preventivo antes de la terapia antiresortiva/ antiangiogénica

La prevención de ONM requiere de cooperación mutua y comunicación entre el médico tratante y los profesionales odontólogos. Idealmente el médico remitirá al paciente para una evaluación odontológica con un cirujano dentista competente o un cirujano maxilofacial, con un tiempo mínimo de 2 a 3 semanas previo al inicio de la terapia farmacológica.

Los odontólogos deben llevar a cabo un plan de tratamiento centrado en corregir las condiciones patológicas y estabilizar la salud bucal para evitar la necesidad de procedimientos dentales más invasivos en un futuro. La evaluación clínica e imagenológica (radiografías panorámicas y periapicales, en todos los pacientes),

con el objeto de definir la necesidad de realizar procedimientos odontológicos mínimamente invasivos o intervenciones quirúrgicas previo al inicio del tratamiento.

Los dientes que no se puedan restaurar, con presencia de abscesos, con mal pronóstico endodóntico o que no se puedan salvar periodontalmente deben extraerse como primera prioridad. Los procedimientos quirúrgicos, idealmente de 15 a 20 días antes del inicio de la terapia farmacológica antiresortiva/ antiangiogénica.

Terapia antibiótica sistémica, según valoración de riesgo de infección en cada caso.

Uso de antisépticos tópicos (colutorios de clorhexidina a 0,12%) por 14 días o hasta observar cicatrización clínica de la lesión.

Se debe tener un seguimiento periódico para evitar o detener enfermedades periodontales, salvar los dientes tratables y educar a los pacientes sobre la importancia de prevención y mantenimiento en casa.³⁸

6.2. Tratamiento preventivo en pacientes bajo terapia antiresortiva/ antiangiogénica.

Una vez que el paciente lleva de 4 a 6 dosis de bifosfonato intravenoso, se produce una supresión significativa del recambio óseo en el hueso alveolar, lo que hace que la curación ósea sea impredecible y con riesgo de osteonecrosis.

Durante esta fase se deben de evitar procedimientos quirúrgicos orales invasivos como la colocación de implantes, cirugía periodontal, injertos de aumento de cresta y cirugías periapicales; se recomiendan a menos que no exista otra alternativa.

Tampoco se recomiendan procedimientos de ortodoncia durante esta etapa. Dientes no restaurables preferentemente a la extracción se recomienda realizar tratamientos de conductos y amputación de la corona.

Pacientes con tratamiento farmacológico menor a 3 años pueden ser tratados como cualquier otro paciente. Dentro de esta ventana de 3 años de oportunidad relativamente segura, el equipo dental debe extraer los dientes no restaurables y realizar cualquier cirugía indicada, de preferencia al inicio del plan de tratamiento, seguida de procedimientos preventivos con el objetivo de una salud bucal óptima y estabilidad a largo plazo.

Para los pacientes con terapia que supera los 3 años, se recomienda el alivio del dolor y la infección. En la necesidad de intervenciones quirúrgicas se debe optar siempre por las conservadoras con cierre mucoso por primera intención, plastia ósea, colgajos libres de tensión y uso adicional de concentrados plaquetarios.

Terapia antibiótica sistémica profiláctica (se recomienda el esquema de amoxicilina con ácido clavulánico, 875/125 mg cada 12 h como primera línea) 72 a 42 hrs antes y 10 a 15 días postoperatorios.

Uso de antisépticos tópicos (colutorios de clorhexidina a 0,12%) hasta observar cicatrización clínica de la lesión.

Mantener controles odontológicos periódicos según la valoración de riesgo del paciente de acuerdo con el uso, tipo y dosis de fármaco antirresortivo/ antiangiogénico, uso concomitante de corticoides, presencia de periodontitis, higiene deficiente, hábito tabáquico o comorbilidades, como desórdenes inmunes, anemias o diabetes mellitus, entre otras.

El Odontólogo puede consultar con el médico la suspensión del tratamiento antirresortivo/ antiangiogénico de manera temporal. ³⁹

6.3. Tratamiento con osteonecrosis establecida

El primer objetivo del tratamiento es la paliación inicial a medio plazo seguida de una resolución de la infección obtenida mediante la cirugía de desbridamiento o resección para minimizar la progresión de la necrosis y promover curación de

tejidos. Entre las alternativas, existen abordajes: conservadores y quirúrgicos según el estadio de ONM. Los diferentes abordajes dependen del estadio de la lesión. En la tabla 4, se describen distintos tratamientos dependiendo el estadio. Sin embargo, los pacientes deben ser informados de la naturaleza y el curso natural de la enfermedad. ¹⁻³⁻²⁴⁻³⁹

Estadio	Estrategias de tratamiento
En riesgo	Se debe informar al paciente los riesgos de desarrollar ONM y de los signos y síntomas del proceso que cursa la enfermedad, así como educación preventiva de enfermedades bucodentales.
Estadio 0	Estos pacientes deben recibir tratamiento sintomático y manejo conservador de otros factores locales, como caries y enfermedad periodontal. Uso de antisépticos tópicos (colutorios de clorhexidina a 0,12%) por al menos 14 días o hasta la resolución de los síntomas. El manejo sistémico puede incluir el uso de analgésicos y control de la infección con antibióticos.
Estadio 1	<p>Estos pacientes deben recibir tratamiento sintomático, incluido el uso de enjuagues antimicrobianos orales como clorhexidina al 0.12%, uso sistémico de analgésicos y antibióticos. Es necesario llevar una cuantificación en milímetros del tamaño de la exposición. Sugerir, si fuera posible, la suspensión del tratamiento antirresortivo / antiangiogénico por parte del especialista que lo prescribió y control cada 7-14 días según evolución.</p> <p>No se requiere tratamiento quirúrgico inmediato.</p>
Estadio 2	<p>Estos pacientes requieren del uso de enjuagues antimicrobianos orales en combinación con la terapia con antibióticos.</p> <p>La mayoría de los microorganismos aislados han sido sensibles al grupo de antibióticos de la penicilina, quinolonas, el metronidazol, la doxiciclina y la eritromicina se han utilizado con éxito en los pacientes alérgicos a la penicilina.</p> <p>Para control del dolor se emplean analgésicos y desbridamiento de secuestros óseos(secuestrectomía) para aliviar la irritación de los tejidos blandos y controlar la infección.</p>

Estadio 3 Estos pacientes requieren del desbridamiento, que incluye resección, en combinación con terapia con antibióticos y colutorios de clorhexidina al 0.12%, que puede ofrecer paliación a largo plazo con resolución de infección aguda y dolor. Pacientes sintomáticos con enfermedad en estadio 3 puede requerir resección y reconstrucción inmediata con una placa de reconstrucción o un obturador.

Tabla 3. Tratamiento según estadio del paciente.³⁻⁴⁻²⁶

6.3.1. Opciones de tratamiento

Abordaje conservador

El tratamiento inicial para la osteonecrosis es la prevención del dolor que incluyen ciclos antibacterianos tópicos o sistémicos como colutorios antibacterianos orales de clorhexidina al 0.12% y 0.2% 3 veces al día para reducir la colonización bacteriana.

Si hay dolor o infección están indicados regímenes con antibióticos sistémicos, generalmente penicilina VK, amoxicilina con ácido clavulánico o en caso de alergia a la penicilina levofloxacino y azitromicina. No se recomienda el uso de clindamicina debido a la ausencia o baja actividad antimicrobiana contra los patógenos más comunes en la ONM: *Actinomyces*, *Veillonella*, *Eikenella* y *Moraxella*. En el caso de no resultar efectivo este protocolo antibiótico, la adición de metronidazol agrega un mayor control (fig.19).

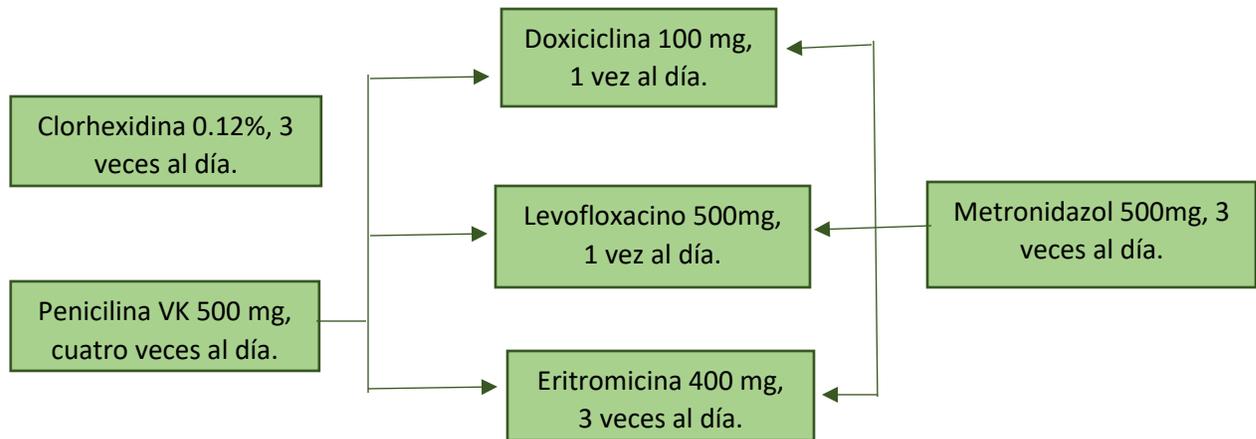


Fig. 19 Tratamiento antibiótico en ONM.³⁹

Si el estado de salud del paciente lo permite con previa autorización del oncólogo o endocrinólogo se valora la suspensión temporal del fármaco antirresortivo o antiangiogénico (fig. 20ab). El tratamiento conservador puede lograr una mejora intermitente al minimizar los síntomas y las infecciones³⁹



Fig. 20a. Hueso expuesto en paciente bajo tratamiento con Fosamax durante 4.2 años.³⁹



Fig. 20b. Resolución del hueso expuesto sin cirugía después de una suspensión del fármaco por 9 meses.³⁹

Abordaje quirúrgico

En el manejo de ONM la idoneidad del tratamiento quirúrgico ha sido controvertida, ya que la cirugía oral se considera un factor de riesgo para el desarrollo de ONM. En investigaciones recientes el abordaje quirúrgico se ha considerado útil en

pacientes con estadios 2 y 3 presentado mejores resultados que el tratamiento conservador.⁴⁴

El objetivo es la eliminación de hueso necrótico y acelerar el cierre de la herida para el éxito del tratamiento. Se prefiere el cierre completo de la herida ya que proporciona mayores ventajas con respecto al proceso de cicatrización, aunque el tratamiento de la herida abierta también es aceptable coadyuvado con terapia antimicrobiana.⁴⁴

Las modalidades de tratamiento van de secuestrectomía (fig. 21) a la resección ósea del hueso afectado, hasta mandibulectomía segmentarias. Independientemente del estadio de la enfermedad, los huesos móviles y secuestros óseos deben eliminarse para facilitar la curación del tejido blando. La extracción de dientes sintomáticos se debe considerar ya que es poco probable que la extracción agrave el proceso necrótico establecido. Un examen histopatológico completo y análisis está indicado para todas las muestras óseas resecadas (especialmente para pacientes con antecedentes de una enfermedad maligna) porque se ha notificado cáncer metastásico en algunos de especímenes.⁴⁻²⁶⁻⁴⁵



Fig. 21-a. Hueso expuesto debido a tratamiento con Fosamax por 6 años.¹¹



Fig. 21-b. Vista radiográfica del paciente¹¹



Fig. 21-c. Desbridamiento del secuestro que ya se había separado del hueso viable después de 6 meses de interrupción del tratamiento.¹¹

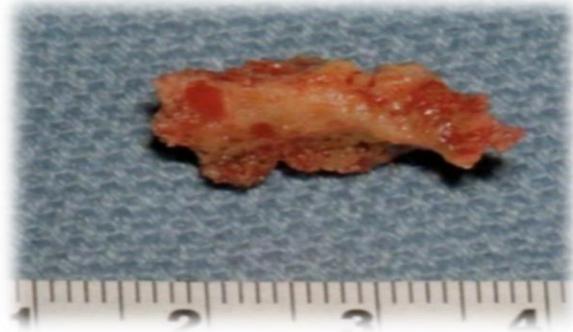


Fig. 21-d. Una porción de 1cm x 1.5cm de hueso alveolar fue eliminada como secuestro.¹¹

Resección ósea guiada por fluorescencia

El tratamiento quirúrgico de la ONM consiste en la eliminación de hueso necrótico seguida de un cierre de la mucosa. La cirugía guiada por fluorescencia es una estrategia quirúrgica que proporciona una mayor preservación del hueso y conduce a resultados prometedores y confiables.

Independientemente del enfoque quirúrgico seleccionado se requiere la extracción de tanto hueso como sea necesario y tan poco como sea posible. La cirugía conservadora, incluida la secuestrectomía, el desbridamiento local acompañado de terapia antibiótica resultó en una curación estable de la mucosa en el 75% de los pacientes. La diferenciación entre hueso necrótico y hueso sano, especialmente con respecto a la extensión de la resección ósea, es difícil de determinar y depende de la evaluación individual del cirujano. En este contexto la resección ósea guiada por fluorescencia se ha convertido en una herramienta potencial para distinguir de manera más objetiva entre hueso mandibular necrótico y viable intraoperatoriamente.⁴⁶⁻⁴⁷

Existen dos técnicas con fluorescencia:

La primera consiste en un marcaje con tetraciclina debido a su afinidad al calcio particularmente en áreas con remodelado óseo. Se han informado casos de

resección ósea guiada por fluorescencia con marcaje de tetraciclina en la osteonecrosis de la mandíbula. La incorporación de fluorocromos que se unen al calcio, como la doxiciclina, en el tejido óseo depende de los procesos de mineralización activos y de un suministro sanguíneo suficiente. Por lo tanto, la doxiciclina se une predominantemente en el hueso viable, mostrando una señal de fluorescencia verdosa cuando se ilumina con luz azul que se encuentre en las longitudes de onda de 365 a 460 nm como lo son la lámpara de Wood (365-390 nm) y VELscope (400-460 nm). Preoperatoriamente se administra a los pacientes doxiciclina de 100mg por Vo cada 12 horas de 7 a 10 días para lograr su incorporación al hueso vital. Por el contrario, el hueso necrótico presenta una intensidad de fluorescencia significativamente menor (fig. 22) debido a la disminución significativa de los osteocitos y las fibras de colágeno tipo I.⁴⁶

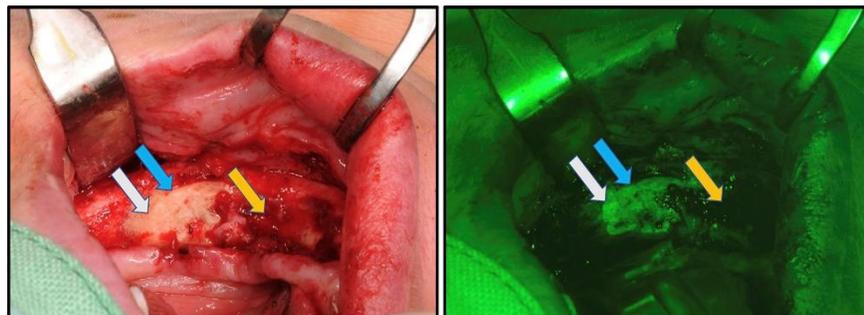


Fig. 22. Situación intraoperatoria que presenta hueso necrótico, no fluorescente (flecha naranja), fluorescente (flecha gris) y de aspecto clínicamente viable pero no fluorescente (flecha azul) en las vistas correspondientes (izquierda: sin detección de fluorescencia, derecha: con sistema VELscope.⁴⁶

La segunda es autofluorescencia con el sistema VELscope (visually Enhanced Lesion scope; LED Dental, White Rock, British Columbia, Canadá) el cual induce una fluorescencia automática en el hueso vital. La luz de emisión de VELscope tiene una longitud de onda de aproximadamente 400 a 460 nm que permite la visualización de las propiedades de autofluorescencia del colágeno óseo sano. En condiciones fisiológicas el hueso vital muestra una autofluorescencia fuerte debido a los aminoácidos específicos de las moléculas de colágeno. Por el contrario, los

tejidos patológicos se caracterizan por una pérdida de esta propiedad y parecen mucho más oscuros que las áreas circundantes (fig. 23) debido a la destrucción sucesiva de colágeno.⁴⁷

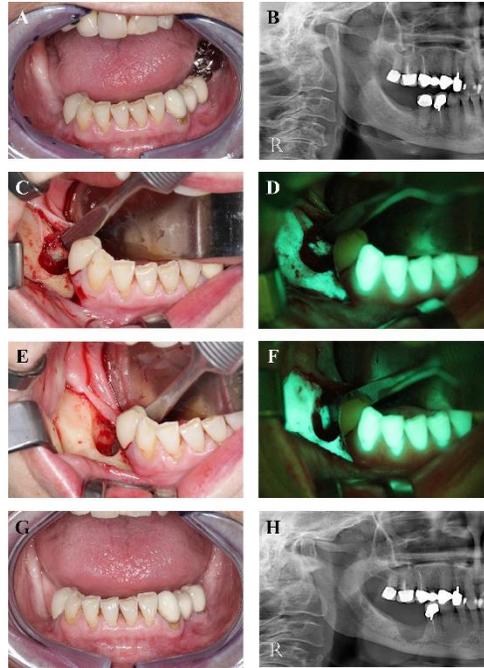


fig. 23. Curación completa de la osteonecrosis de la mandíbula relacionada con la medicación en la mandíbula de una paciente de 76 años. Se le administró zoledronato intravenoso. (A, B) Imágenes clínicas y radiológicas antes de la extracción del diente 45. (C, D) Imágenes intraoperatorias obtenidas antes de la cirugía guiada por autofluorescencia. (E, F) Imágenes intraoperatorias obtenidas tras cirugía guiada por autofluorescencia. (G, H) Imágenes clínicas y radiológicas obtenidas 1 año después de la cirugía guiada por autofluorescencia.³⁷

Ambas técnicas son útiles para el tratamiento quirúrgico de la ONM, aunque se cree que la técnica de autofluorescencia tiene beneficios potenciales adicionales ya que no depende de del cumplimiento del paciente a la ingesta del fármaco y es una alternativa útil para pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a la tetraciclina.⁴⁷

6.4. Tratamientos coadyuvantes

Teriparatida: es una molécula que forma los primeros 34 aminoácidos de la PTH. Interviene en la estimulación de los osteoblastos para promover la formación ósea y posteriormente en los osteoclastos para la reabsorción ósea regulando así la remodelación. La teriparatida puede revertir los efectos antirresortivos de los BF al promover la actividad celular. Provoca la progresión de la separación del secuestro seguida por la cobertura de la mucosa normal del hueso expuesto, puede mostrar un gran efecto cuando se asocia al desbridamiento quirúrgico. Una desventaja es que este medicamento está contraindicado en pacientes con cáncer metastásico debido a su participación en la promoción de la metástasis por lo que su uso es principalmente para pacientes osteoporóticos. El tratamiento de la ONM con este medicamento está siendo investigado.²⁵⁻⁴⁸

Terapia de oxígeno hiperbárico: esta terapia proporciona mayor oxígeno a los tejidos con vascularización deteriorada, revierte la función de leucocitos y también suministra oxígeno y nitrógeno. No suele usarse como tratamiento único, sino como complemento quirúrgico. Es útil para lograr la separación de secuestrados antes la intervención quirúrgica y en postoperatorio puede acelerar la consolidación ósea residual. Sin embargo, la utilidad clínica de este tratamiento no es clara y en la actualidad existen pocas recomendaciones para su uso.²⁵

Concentrados plaquetarios autólogos: como el plasma rico en plaquetas (PRP) o la fibrina rica en plaquetas (PRF), han ganado popularidad en el último tiempo para el tratamiento y prevención de ONM. Estos concentrados aportan factores de crecimiento y citoquinas específicas que estimulan la angiogénesis, la diferenciación celular, la producción de colágeno y agentes antiinflamatorios. Una revisión sistemática reportó que el uso de concentrados plaquetarios junto al desbridamiento quirúrgico ayuda a la resolución y disminución de los síntomas en pacientes con ONM; y también tendrían un rol en la prevención de la enfermedad, disminuyendo el riesgo de desarrollo de la enfermedad al utilizarlos en el lecho quirúrgico de pacientes que requieran someterse a procedimientos quirúrgicos invasivos como extracciones dentales.²⁶

Pentoxifilina con vitamina E (PENT-E): Su aplicación fue descrita inicialmente para el tratamiento y prevención de la osteoradionecrosis de los maxilares. La PENT-E es una terapia bien tolerada que ha reportado resultados favorables en la resolución de los síntomas y en la cicatrización ósea y de la mucosa oral en pacientes con ONM. La pentoxifilina era indicada clásicamente para el tratamiento de la cardiopatía isquémica y claudicación intermitente, ya que mejora el flujo sanguíneo periférico e induce la acción del factor alfa de necrosis antitumoral (anti-TNFa), inhibiendo así la inflamación y disminuyendo la fibrosis. La vitamina E (tocoferol) es un potente antioxidante que reduce el daño causado por los radicales libres, la inflamación y la fibrosis tisular. En pacientes con enfermedad ósea metastásica o mieloma múltiple, diagnosticados con ONM refractaria a los tratamientos habituales, el uso de 400 mg de pentoxifilina y 400 UI de vitamina E, dos veces al día, ha demostrado alivio de los síntomas y neoformación ósea en defectos radiolúcidos de algunos casos.²⁶

Fototerapia láser de baja intensidad (LLLT): Se considera un método de tratamiento adyuvante prometedor para ONM, los láseres más utilizados en estudios de bioestimulación ósea utilizan láseres de diodo. También hay informes utilizando láseres Nd: YAG (neodimio) y láseres Er: YAG (erbium). La luz utilizada se encuentra dentro del rojo visible y del infrarrojo cercano, las diferentes longitudes de onda promueven efectos bio estimuladores como la inflamación y la angiogénesis; también aumenta la matriz inorgánica, que puede ayudar a la cicatrización de heridas siendo eficaz para la formación de hueso en etapas iniciales y con menor eficacia, pero también para el control del dolor y síntomas, así como efecto antibacteriano.⁴⁹⁻⁵⁰

Células troncales mesenquimales (CTM): Se sabe que las células troncales mesenquimales son multipotentes y exhiben el potencial de diferenciarse en diferentes linajes de células. Investigaciones han demostrado el potencial de las CTM de la médula ósea para promover la curación ósea y la recuperación del flujo sanguíneo local en tejidos lesionados e isquémicos. Por lo tanto, las CTM tienen gran potencial para la terapia clínica en el manejo de ONM.⁵¹

Proteínas morfogenéticas (rhBPM-2): Son un grupo de aminoácidos y polipéptidos osteoinductivos dispuestos secuencialmente que son capaces de estimular las células madre para que se conviertan en células osteoblásticas y activen la formación de hueso. Tienen la capacidad para producir la osteogénesis, son otra opción de tratamiento para inducir curación ósea en ONM. Después de la secuestrectomía, un portador/ andamio (esponja de colágeno absorbible) que contenga rhBPM-2 se puede colocar en el defecto. Como sustituto de la eliminación de hueso necrótico puede considerarse una opción terapéutica eficaz y segura para la reconstrucción de grandes defectos óseos. ⁵⁰⁻⁵²

CONCLUSIONES

La clave en esta patología es la prevención realizando una adecuada planificación antes de comenzar el tratamiento con estos fármacos e indicarle de manera oportuna al paciente los riesgos de estos para que emplee las medidas necesarias en su prevención antes de comenzar el tratamiento farmacológico.

Se debe considerar a todo paciente bajo terapia antirresortiva o antiangiogénica como susceptible a presentar osteonecrosis en caso de someterse a procedimientos odontológicos invasivos por ello se debe tener especial cuidado las estrategias de tratamiento.

En la consulta odontológica es indispensable el llenado de historia clínica a el paciente, poniendo especial atención en la anamnesis y antecedentes patológicos ya que en ocasiones los pacientes desconocen el nombre del fármaco antirresortivo o antiangiogénico que se les administra por lo que los odontólogos juegan un papel fundamental en la prevención de ONM; a través de una evaluación exhaustiva, un tratamiento dental profiláctico y un estrecho trabajo en equipos interdisciplinarios.

Sabiendo que se pueden controlar el riesgo a el desarrollo de esta condición, para este fin es importante que los odontólogos sepan identificar a los pacientes en riesgo, estar familiarizados con las recomendaciones preventivas y de tratamiento, así como el conocimiento de criterios diagnósticos y estrategias de gestión para la ONM.

Aunque las investigaciones sobre ONM han avanzado hacia una mejor comprensión, sigue siendo una afección poco estudiada, por lo que aún hay mucho campo de investigación para proporcionar medidas más predecibles de tratamiento.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Fernández, E., Padilla, P., Reyes Ch., Lisboa, D. **Osteonecrosis mandibular relacionada con medicamentos: conceptos teóricos y prácticos actuales para el odontólogo general.** Odontología Vital [internet] 2018 [consultado 2021 Ene 27]; 29:19-32, Disponible en: <https://n9.cl/xslqn>
2. Crespo Reinoso Pablo, Malanche Abdalá Germán, Escamilla Soto Mayra Rocío. **Osteonecrosis de los maxilares relacionada con medicamentos. Reporte de un caso por el uso de alendronato.** Rev Mex Cir Bucal Maxilofac [internet] 2019 [consultado 2021 Ene 27];15(1). Disponible en: <https://n9.cl/0xqmu>
3. Ruggiero et al. **American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on medication - related osteonecrosis of the jaw--2014 update.** Surg [internet] 2014 [consultado 2021 Ene 27]; 72(10). Disponible en: <https://n9.cl/ujy2z>
4. Nicolás Leonardi et al. **Síndrome mielodisplásico, osteoporosis y osteonecrosis maxilar asociada a medicamentos antirresortivos: reporte de un caso.** Revista de la Facultad de Ciencias Médicas de Córdoba [internet] 2020 [consultado en 2021 Feb 01; 77(4). Disponible en: <https://n9.cl/bt7s0>
5. J. Hernández Reyna, J.R. Aguilera Pérez. **Papel de los bifosfonatos en la osteonecrosis mandibular.** Perinatol Reprod Hum [internet] 2015 [consultado 2021 Feb 01]; 29(1). Disponible en: <https://n9.cl/71ja>
6. Susan A. Diaz-Reverand et al. **Manejo de la osteonecrosis maxilar asociada al uso de medicamentos en virtud de su estadio clínico: análisis de 19 casos.** Rev Esp Cir Oral Maxilofac [internet] 2018 [consultado 2021 Feb 01];40(3). Disponible en: <https://n9.cl/6u6oe>
7. Di Fede O, Panzarella V, Mauceri R, Fusco V. **The dental management of patients at risk of medication-related osteonecrosis of the jaw New paradigm**

of primary prevention. Biomed Res [internet] 2018 [consultado 2021 Feb 01]; vol. 2018. Disponible en: <https://n9.cl/wuqdt>

8. Santa Ponce Bravo. **Histología básica Fundamentos de biología celular y del desarrollo humano** [Internet]. Ciudad de México: Editorial Panamericana; 2016 [consultado 2021 Ene 30]. Disponible en: <https://www.bidi.unam.mx>

9. Gerard J. Tortora, Bryan Derrickson. **Principios de anatomía y fisiología. 15a. edición** [Internet]. Ciudad de México: Editorial Médica Panamericana; 2018 [consultado 2021 Ene 30]. Disponible en: <https://www.bidi.unam.mx>

10. Michael H. Ross, Wojciech Pawlina. **Histología texto y atlas 5ª ed.** [Internet]. Buenos Aires: Editorial Panamericana; 2008 [consultado 2021 Ene 30]. Disponible en: <https://n9.cl/haim9>

11. Robert E. Marx, DDS. **Oral intravenous biphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws.** New malden: Quintessence Publishing Co; 2007.

12. Fernández-Tresguerres Hernández-Gil Isabel, Alobera Gracia Miguel Angel, Canto Pingarrón Mariano del, Blanco Jerez Luis. **Bases fisiológicas de la regeneración ósea II: El proceso de remodelado.** Med. oral patol. oral cir.bucal [Internet] 2006 [consultado 2021 Feb 05]; 11(2): 151-157. Disponible en: <https://n9.cl/srsj3>

13. Fiedler J, Röderer G, Günther KP, Brenner RE. **BMP-2, BMP-4, and PDGF-bb stimulate chemotactic migration of primary human mesenchymal progenitor cells.** J Cell Biochem [internet] 2002 [consultado 2021 Feb 05]; 87(3):305-12. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12397612/>

14. Barba EJR. **Marcadores de remodelado óseo y osteoporosis.** Rev Mex Patol Clin Med Lab [Internet] 2011 [consultado 2021 Feb 10]; 58(3):113-137. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/patol/pt-2011/pt113a.pdf>

15. Fernández-Tresguerres Hernández-Gil Isabel, Alobera Gracia Miguel Angel, Canto Pingarrón Mariano del, Blanco Jerez Luis. **Bases fisiológicas de la regeneración ósea II: El proceso de remodelado.** Med. oral patol. oral cir.bucal [Internet] 2006 [consultado 2021 Feb 10]; 11(2): 151-157. Disponible en: <https://n9.cl/9a5pk>
16. JL Neyro Bilbao, A Cano Sánchez, S Palacios Gil-Antuñano. **Regulación del metabolismo óseo a través del sistema RANK-RANKL-OPG.** Revista de Osteoporosis y Metabolismo Mineral [Internet] 2011 [consultado 2021 Feb 01] 3 (2), 105-112. Disponible en: <https://n9.cl/6ugdm>
17. Infante M, Fabi A, Cognetti F, Gorini S, Caprio M, Fabbri A. **RANKL/RANK/OPG. system beyond bone remodeling: involvement in breast cancer and clinical perspectives.** J Exp Clin Cancer Res [Internet] 2019 [consultado 2021 Feb 01] 8;38(1):12. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30621730/>
18. Miguel padilla rosas, Ana Graciela puebla mora, Cecilia Roles Gómez. **Osteonecrosis de los maxilares por ingesta de antirresortivos.** Rev Mex Periodontol [internet] 2016 [consultado en 2021 Feb 11]; VII (3). Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/periodontologia/mp-2016/mp163d.pdf>
19. Felix Bronner, Mary C. Farach-Carson, Helmtrud I. Roach. **Bone- metabolic functions and modulators** [Internet]. London: Springer; 2012 [consultado 2021 Feb 11]. Disponible en: <https://www.bidi.unam.mx>
20. Barreira ME. **Antirresortivos.** Ortho-tips [Internet] 2010 [consultado 2021 Feb 12]; 6(1):63-72. Disponible en: <https://n9.cl/8q222>
21. Charles E McKenna, Pouya Haratipour, et al. **Chemistry of Bisphosphonates,** United States Elsevier Inc [Internet] 2020 Elsevier Inc. [consultado 2021 Feb 13]; Disponible en: <https://n9.cl/iqjh6>
22. Anna Kuźnika,b, Agnieszka Październiok-Holewaa,b, Pawel Jewulac, Nikodem Kuźnika. **Bisphosphonates—much more than only drugs for bone diseases.**

Euro J Pharmacol [internet] 2019 [consultado 2021 Feb 13]; 866: 172773. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31705903/>

23. Athanasios D Anastasilakis, Stergios A Polyzos, Polyzois Makras. **Denosumab vs bisphosphonates for the treatment of postmenopausal osteoporosis.** European Journal of Endocrinology [internet] 2018 [consultado 2021 Feb 19]; 179(1). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29691303/>

24. Rebecca King et al. **Medication-related osteonecrosis of the jaw unrelated to bisphosphonates and denosumab a review.** Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology [internet] 2019 [consultado 2021 Feb 19]; 127(4). Disponible en: <https://n9.cl/830k>

25. Puche Ms et al, **Agentes antirresortivos y antiangiogénicos y su relación con la osteonecrosis de los maxilares asociada a medicamentos.** Rev asoc Odontol Argent [internet] 2019 [consultado 2021 Feb 19]; 107(2). Disponible en: <https://docs.bvsalud.org/biblioref/2019/09/1016110/puche-agentes-antirresortivos-y-antiangiogenicos-y-su-relacion.pdf>

26. Kuroshima S, Sasaki M, Sawase T. **Medication-related osteonecrosis of the jaw: A literature review.** JOralBiosci [Internet] 2019 [consultado 2021 Feb 19]; 61(2) disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31109863/>

27. Foncea Camila, von Bischoffshausen Kristine, Teuber Cristián, Ramírez Hernán, Goñi Ignacio, Sánchez Cesar et al. **Osteonecrosis de los maxilares asociada a medicamentos: revisión de la literatura y propuesta para la prevención y manejo.** Rev. méd. Chile [Internet] 2020 [consultado 2021 Feb 20]; 148(7). Disponible en: <https://n9.cl/elrlx>

28. Diego Armando Ayala González, José Ernesto Miranda Villasana et al. **Actualización de medicamentos asociados a necrosis avascular de los maxilares. Perspectiva y revisión de literatura.** Rev. ADM [internet] 2020 [consultado 2021 Feb 20]; 77(4). Disponible en: <https://n9.cl/bipd>

29. María Eugenia Avendaño, Susana Noemí Zeni. **osteonecrosis de los maxilares asociada a la medicación: estado del arte**. REFO [internet] 2020 [consultado 2021 Feb 20]; 13(2). Disponible en: <https://n9.cl/jvh7>
30. Chalem M et al. **Therapeutic approach and management algorithms in medication-related osteonecrosis of the jaw (MONJ): recommendations of a multidisciplinary group of experts**. Arch Osteoporos [internet] 2020 [consultado 2021 Feb 20] 15(101). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32623599/>
31. Migliorati CA, Brennan MT, Peterson DE. **Medication-Related Osteonecrosis of the Jaws**. J Natl Cancer Inst Monogr [internet] 2019 [consultado 2021 Mar 01]; 1;2019(53). Disponible en: <https://academic.oup.com/jncimono/issue/2019/53>
32. H, Katsarelis, N.P. Shan, D.K. Dhawiwal et al. **Infection and Medications-related osteonecrosis of the jaw**. J of dental reserch. [internet] 2015 [consultado 2021 Mar 01]; <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25710950/>
33. Saad F, Brown JE, Van Poznak C, et al. **Incidence, risk factors, and outcomes of osteonecrosis of the jaw: integrated analysis from three blinded active-controlled phase III trials in cancer patients with bone metastases**. Ann Oncol [internet] 2012 [consultado 2021 Mar 01]; 23(5) disponible en: <https://n9.cl/uy0jn>
34. Loyson T, Van Cann T, Schöffski P, et al. **Incidence of osteonecrosis of the jaw in patients with bone metastases treated sequentially with bisphosphonates and denosumab**. Acta Clin Belg [internet] 2018 [consultado 2021 Mar 01]; 73(2). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28693379/>
35. Khan AA, Morrison A, Kendler DL, et al. **Case-based review of osteonecrosis of the jaw (ONJ) and application of the international recommendations for management from the international task force on ONJ**. J Clin Densitom [internet] 2017 [consultado 2021 Mar 01]; 20(1). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27956123/>

36. Beuselinck B, Wolter P, Karadimou A, et al. **Concomitant oral tyrosine kinase inhibitors and bisphosphonates in advanced renal cell carcinoma with bone metastases.** Br J Cancer [internet] 2012 [consultado 2021 Mar 08];107(10). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3493858/>
37. Nicolatou-Galitis O, Razis E, Galiti D et al. **Periodontal disease preceding osteonecrosis of the jaw (ONJ) in cancer patients receiving antiresorptives alone or combined with targeted therapies: report of 5 cases and literature review.** Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol [internet] 2015 [consultado 2021 Mar 08];120(6). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26455289/>
38. Salvatore L. Ruggiero DMD. **Diagnosis and Staging of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw.** Oral Maxillofac Surg Clin N Am [internet] 2015 [consultado 2021 Mar 08]; 27(4). Disponible en: <https://n9.cl/2lgnl>
39. Sawatari Y, Marx R. **Biphosponates and biphosponathes induced osteonecrosis.** Oral Maxilifacial Surg Clin N Am [internet] 2007 [consultado 2021 Mar 08]; 19(4). <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18088900/>
40. Huber FA, Schumann P, von Spiczak, et al. **Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw-Comparison of Bone Imaging Using Ultrashort Echo-Time Magnetic Resonance Imaging and Cone-Beam Computed Tomography.** Invest Radiol [internet] 2020 2007 [consultado 2021 Mar 08]; 55(3). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31688157/>
41. Ocampo García Karla Gabriela, Barrera Franco José Luis, Robles Basilio Julio et al. **Presentación inusual de osteonecrosis maxilar con invasión a seno. Caso clínico.** Rev. Odont. Mex [internet] 2017 [consultado 2021 Mar 08]; 21(4). Disponible en: <https://n9.cl/jrxda>
42. Awad ME, Sun C, Jernigan J, Elsalanty M. **Serum C-terminal cross-linking telopeptide level as a predictive biomarker of osteonecrosis after dentoalveolar surgery in patients receiving bisphosphonate therapy: Systematic review and meta-analysis.** J Am Dent Assoc [internet] 2019

[consultado 2021 Mar 25];150(8). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31256803/>

43. Juan M. Bugueno, DDS, et al. **AAOM clinical practice statement: subject: the use of serum C-terminal telopeptide cross-link of type 1 collagen (CTX) testing in predicting risk of osteonecrosis of the jaw (ONJ).** Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol [internet] 2017 [consultado 2021 Mar 25];124(4). Disponible en: [https://www.oooojournal.net/article/S2212-4403\(17\)31014-3/fulltext](https://www.oooojournal.net/article/S2212-4403(17)31014-3/fulltext)

44. Takanori Eguchi, Akihiko Basugi, Koji Kawaguchi, et al. **Clinical outcomes of open and closed management after surgical treatments in patients with medication-related osteonecrosis of the jaw, J of Stomatology, Oral and Maxillofacial Surgery.** J Stomatol Oral Maxillofac Surg [internet] 2021 [consultado 2021 Mar 20]; 2468-7855. Disponible en: <https://n9.cl/ijnv0>

45. Vanpoecke J, Verstraete L, Smeets M et al. **Medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ) stage III: Conservative and conservative surgical approaches versus an aggressive surgical intervention: A systematic review.** J Craniomaxillofac Surg [internet] 2020 [consultado 2021 Mar 20]; 48(4). Disponible en: <https://n9.cl/keoil>

46. Wehrhan F, Weber M, Neukam FW et al. **Fluorescence-guided bone resection: A histological analysis in medication-related osteonecrosis of the jaw.** J Craniomaxillofac Surg [internet] 2019 [consultado 2021 Mar 26]; 47(10). Disponible en: <https://n9.cl/0k3p>

47. Otto S, Schnödt EM, Haidari S et al. **Autofluorescence-guided surgery for the treatment of medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ): a retrospective single-center study.** Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol [internet] 2020 [consultado 2021 Mar 26]; S2212-4403(20). Disponible en: [https://www.oooojournal.net/article/S2212-4403\(20\)31291-8/fulltext](https://www.oooojournal.net/article/S2212-4403(20)31291-8/fulltext)

48. Anabtawi M, Tweedale H, Mahmood H. **The role, efficacy and outcome measures for teriparatide use in the management of medication-related**

osteonecrosis of the jaw. Int J Oral Maxillofac Surg [internet] 2021 [consultado 2021 Mar 20]; 50(4). Disponible en: [https://www.ijoms.com/article/S0901-5027\(20\)30282-4/fulltext](https://www.ijoms.com/article/S0901-5027(20)30282-4/fulltext)

49. Li FL, Wu CB, Sun HJ, Zhou Q. **Effectiveness of laser-assisted treatments for medication-related osteonecrosis of the jaw: a systematic review.** Br J Oral Maxillofac Surg [internet] 2020 [consultado 2021 Mar 20]; 58(3). Disponible en: [https://www.bjoms.com/article/S0266-4356\(19\)30786-7/fulltext](https://www.bjoms.com/article/S0266-4356(19)30786-7/fulltext)

50. Beth-Tasdogan NH, Mayer B, Hussein H, Zolk O. **Interventions for managing medication-related osteonecrosis of the jaw.** Cochrane Database Syst Rev [internet] 2017 [consultado 2021 Mar 15]; 10(10). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28983908/>

51. Escobedo MF, Junquera S, Gonzalez C et al. **Efficacy of complementary treatment with autologous platelet concentrates and/or mesenchymal stem cells in chemical osteonecrosis of the jaw. Systematic review of the literature.** J Stomatol Oral Maxillofac Surg [internet] 2021 [consultado 2021 Mar 26]; S2468-7855(21). Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S2468785521000434?via%3Dihub>

52. Kim MS, Kim KJ, Kim BJ et al. **Immediate reconstruction of mandibular defect after treatment of medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ) with rhBMP-2/ACS and miniplate: Review of 3 cases.** Int J Surg Case Rep [internet] 2020 [consultado 2021 Mar 25]; 66. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6909046/>