



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE  
MÉXICO



## FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

INCIDENCIA DE OSTEONECROSIS ASOCIADA A  
MEDICAMENTOS PARA EL TRATAMIENTO EN  
PACIENTES CON MIELOMA MÚLTIPLE EN EL  
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y  
NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRÁN.

### TESIS

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

**CIRUJANO DENTISTA**

P R E S E N T A:

RUBÉN ZALDÍVAR DÍAZ

TUTORA: Esp. IVONNE VANESSA RUIZ GONZÁLEZ

ASESOR: Esp. CARLOS HERNÁNDEZ HERNÁNDEZ



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**

### **A mis padres**

Por ser la base de mi vida, por siempre apoyarme y jamás abandonarme.

### **A mi hermano**

Que aprenda de mis éxitos y fracasos, espero ser siempre un buen ejemplo para él.

### **A mi familia**

Por quererme, apoyarme y orientarme.

### **A mis amigos**

La familia que se escoge.

### **A mi tutora**

Por toda su paciencia y dedicación a éste proyecto, por la confianza que siempre me otorgó.

### **A mi asesor**

Por compartirme sus conocimientos y la oportunidad brindada en el INCMNSZ.

### **A la UNAM**

Por ser mi casa, por la formación académica otorgada en todos éstos años.

# ÍNDICE

|              |                                       |           |
|--------------|---------------------------------------|-----------|
| <b>I.</b>    | <b>RESUMEN</b>                        | <b>5</b>  |
| <b>II.</b>   | <b>INTRODUCCIÓN</b>                   | <b>6</b>  |
| <b>III.</b>  | <b>MARCO TEÓRICO</b>                  | <b>7</b>  |
| <b>3.1</b>   | <b>Mieloma múltiple</b>               | <b>7</b>  |
| <b>3.1.1</b> | <b>Signos y síntomas</b>              | <b>8</b>  |
| <b>3.1.2</b> | <b>Imagenología</b>                   | <b>9</b>  |
| <b>3.1.3</b> | <b>Diagnóstico</b>                    | <b>10</b> |
| <b>3.1.4</b> | <b>Complicaciones</b>                 | <b>12</b> |
| <b>3.1.5</b> | <b>Tratamiento</b>                    | <b>13</b> |
| <b>3.2</b>   | <b>Osteoporosis</b>                   | <b>14</b> |
| <b>3.2.1</b> | <b>Signos y síntomas</b>              | <b>14</b> |
| <b>3.2.2</b> | <b>Diagnóstico</b>                    | <b>15</b> |
| <b>3.2.3</b> | <b>Imagenología</b>                   | <b>17</b> |
| <b>3.2.4</b> | <b>Tratamiento</b>                    | <b>18</b> |
| <b>3.3</b>   | <b>Bisfosfonatos</b>                  | <b>19</b> |
| <b>3.3.1</b> | <b>Mecanismo de acción</b>            | <b>19</b> |
| <b>3.3.2</b> | <b>Indicaciones terapéuticas</b>      | <b>20</b> |
| <b>3.3.3</b> | <b>Dosis y vías de administración</b> | <b>20</b> |
| <b>3.3.4</b> | <b>Efectos adversos</b>               | <b>21</b> |
| <b>3.4</b>   | <b>Anticuerpos monoclonales</b>       | <b>24</b> |
| <b>3.4.1</b> | <b>Estructura y función</b>           | <b>24</b> |

|   |    |
|---|----|
| 3.4.2 Mecanismo de acción                               | 26 |
| 3.4.3 Indicaciones terapéuticas                         | 27 |
| 3.4.4 Reacciones adversas                               | 27 |
| 3.5 Osteonecrosis maxilar relacionada con la medicación | 28 |
| 3.5.1 Antecedentes de la osteonecrosis                  | 30 |
| 3.5.2 Cuadro clínico de la osteonecrosis                | 30 |
| 3.5.3 Clasificación de la ONM                           | 31 |
| 3.5.4 Factores de riesgo                                | 32 |
| 3.5.4.1 Factores de riesgo oral                         | 33 |
| 3.5.5 Epidemiología                                     | 34 |
| 3.5.6 Zoledronato vs Denosumab                          | 35 |
| IV. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA                          | 37 |
| V. JUSTIFICACIÓN  | 38 |
| VI. HIPÓTESIS   | 39 |
| VII. OBJETIVOS  | 40 |
| 7.1 General   | 40 |
| 7.2 Específicos   | 40 |
| VIII. MATERIAL Y MÉTODOS                                | 41 |
| IX. RESULTADOS  | 46 |
| X. DISCUSIÓN  | 52 |
| XI. CONCLUSIONES  | 58 |
| XII. BIBLIOGRAFÍA                                       | 59 |

## I. RESUMEN

El objetivo de este trabajo es evaluar la incidencia de osteonecrosis maxilar relacionada con la medicación en pacientes con Mieloma Múltiple tratados en el INCMNSZ, así como determinar si la osteoporosis puede aumentar las probabilidades de presentar osteonecrosis.

Se revisaron expedientes médicos del INCMNSZ para obtener datos como: diagnóstico principal, diagnósticos secundarios, edad, género y terapéutica empleada en pacientes con Mieloma Múltiple que fueron atendidos dentro del INCMNSZ entre el año 2016-2017, se realizó un análisis descriptivo de los datos obtenidos.

En la muestra poblacional estudiada se encontró osteonecrosis en 7.69% de los casos. Datos estadísticamente significativos para el uso de bisfosfonatos (IC 95% 1.19 – 5.31; P= 0.000) y para el anticuerpo monoclonal Daratumumab (IC 95% 7.27 – 49.62; P=0.000); al realizar un análisis multivariante de regresión de Poisson Robusta, la osteoporosis tuvo valores significativos (IC 95% 2.37 – 42.09; P=0.002).

El tratamiento con bisfosfonatos guarda relación con la presencia de la osteonecrosis de los maxilares; se obtuvieron valores significativos para relacionar al Daratumumab con la presencia de osteonecrosis, pero estos aun no pueden considerarse concluyentes; el tratamiento para osteoporosis es un factor predisponente para desarrollar osteonecrosis de los maxilares.

## II. INTRODUCCIÓN

El Mieloma Múltiple es una neoplasia derivada de células de estirpe linfoide B en el último estadio maduro, capaces de sintetizar inmunoglobulinas, se caracteriza por secreción de proteína monoclonal.

Es la segunda neoplasia hematológica después del linfoma, su edad media de presentación es 70 años.

El dolor óseo es el síntoma más típico y frecuente, en columna vertebral, esternón, costillas o extremidades. Su origen son lesiones óseas, también pueden manifestarse como osteoporosis grave o fracturas patológicas.

El tratamiento depende de: pacientes que podrían recibir quimioterapia en dosis altas con trasplante autólogo de células madre y pacientes que por edad o enfermedades asociadas no son candidatos, limitando el tratamiento a remisión con quimioterapia convencional.

El tratamiento de soporte debe contemplar el uso de bisfosfonatos o Denosumab para hipercalcemia y complicaciones esqueléticas, eritropoyetina y antibiótico para infecciones. El tratamiento es extenso, así como compuesto de bisfosfonatos y anticuerpos monoclonales, fármacos relacionados con la osteonecrosis maxilar.

La osteoporosis es la enfermedad metabólica ósea más frecuente, se distingue por deficiente masa ósea y deterioro de la microestructura ósea, puede ser primaria o relacionada a alguna enfermedad como mieloma múltiple.

Al igual que en el mieloma el tratamiento de la osteoporosis puede incluir bisfosfonatos y anticuerpos monoclonales.

La osteonecrosis maxilar fue inicialmente descrita y relacionada con el uso de bisfosfonatos por Marx en el año 2003. Años más tarde, en el 2012, el fármaco Denosumab provocó múltiples casos de osteonecrosis, lo que originó el término de osteonecrosis maxilar relacionado con la medicación.

La osteonecrosis maxilar se relaciona principalmente con bisfosfonatos, no así asociada con anticuerpos monoclonales.

La osteonecrosis se observó por primera vez en trabajadores de la industria de los fósforos, en el siglo XIX y a principios del XX, causada por la exposición crónica al fósforo y se denominaba fosfonecrosis.<sup>1</sup>

Marx<sup>2</sup> fue el primero en identificar 35 casos de osteonecrosis de los maxilares en 2003, Ruggiero y cols.<sup>3</sup> en el año 2004 reportaron 63 casos. Todos ellos asociados a bisfosfonatos (BFF) intravenosos (IV).

La osteonecrosis relacionada con la medicación incluye fármacos antirresortivos o antiangiogénicos como los BFF, Denosuman, Sunitinib, Bevacizumab e Ipilimumab.<sup>4</sup>

La incidencia de osteonecrosis se ha registrado de 0.8 a 12% con medicamentos de administración parenteral y del 0.01 y 0.04% en administración oral.<sup>5</sup>

### **III. MARCO TEÓRICO**

#### **3.1 Mieloma Múltiple**

El Mieloma Múltiple (MM) es una proliferación neoplásica maligna de linfocitos B derivados en células plasmáticas productoras de inmunoglobulinas monoclonales patológicas con repercusión sistémica. Es el responsable del 1 a 10% de las neoplasias malignas de tipo hematológico con distribución mundial. Tiene una vida media de presentación de 70 años y el 2% es menor de 40 años, una incidencia de 5/100,000 casos al año afectando más a hombres que a mujeres en una proporción 4:1<sup>6</sup>; la sobrevida es de 6.1 años a partir del diagnóstico.<sup>7</sup>

La hematopoyesis (palabra que significa producción de sangre) es un proceso que garantiza una producción continua de células sanguíneas que permita mantener unas concentraciones de éstas dentro de rangos o niveles normales, a lo largo de toda la vida de un individuo que se deben estar produciendo cada día para mantener esta homeostasis. La hematopoyesis humana tiene una organización jerárquica<sup>8</sup>, que está esquematizada en la (*Imagen 1*).



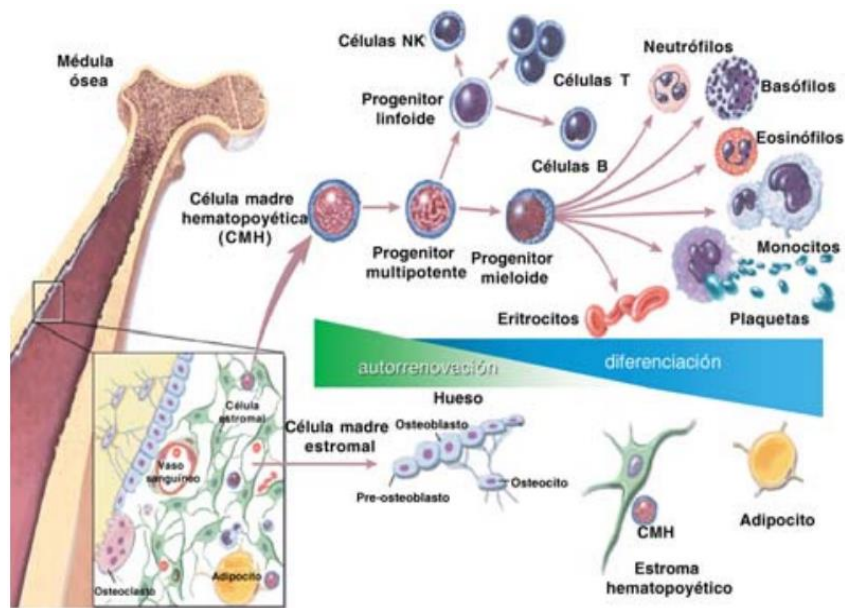


Imagen 1 Esquema simplificado de la hematopoyesis<sup>8</sup>

### 3.1.1 Signos y síntomas

Los pacientes presentan un amplio rango de síntomas, signos y alteraciones en análisis de laboratorio sugestivos de enfermedad activa: pueden presentar síntomas como: dorsalgia inexplicada, insuficiencia renal (por excreción de cadenas proteicas anormales), dolor esquelético, lesiones osteolíticas activas, anorexia, náuseas, vómito, poliuria, polidipsia, hipercalcemia, estreñimiento y cuadro de deshidratación.<sup>6,9</sup>

En laboratorio son comunes anemia normocítica normocrómica, la velocidad de sedimentación globular (VSG) elevada, neutropenia, trombocitopenia, a veces anemia megaloblástica. El frotis de sangre periférica demuestra la formación de “pilas de moneda” (Imagen 2); hipercalcemia, hiperuricemia, hiperglobulinemia, albúmina baja (diferencia significativa proteína total/albúmina), la biopsia medular indica células plasmáticas de aspecto maligno y proteinuria.<sup>10</sup>

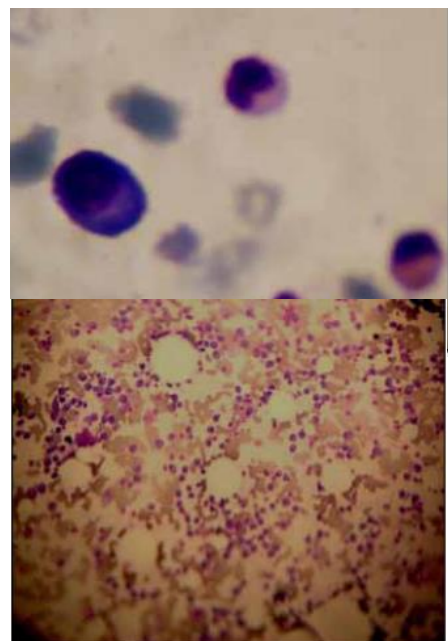
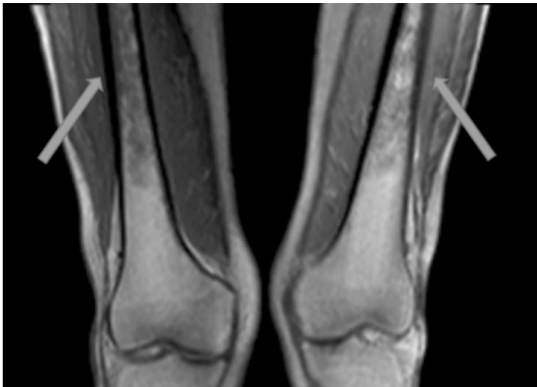


Imagen 2 MM en medulograma, Tinción de Wright<sup>9</sup>

### 3.1.2 Imagenología

Al análisis radiográfico se obtienen imágenes líticas de cráneo, huesos planos, vértebras (colapso vertebral), extremidades con desmineralización difusa.

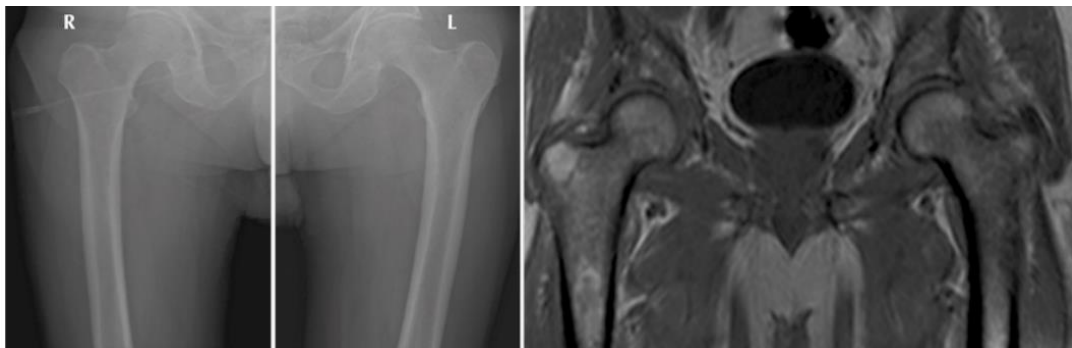
El uso de tomografía axial computarizada (TAC) incrementa la sensibilidad en comparación con la radiografía convencional para la detección de las lesiones osteolíticas difusas asociadas con dolor intenso y fracturas patológicas. La resonancia magnética (RM) se estableció como la herramienta clave en la evaluación de patología músculo esquelética<sup>11</sup> (*Imagen 3 y 4*), y es el mejor método de imagen para la observación de las infiltraciones de células plasmáticas en el hueso.<sup>6 13</sup>



*Imagen 3 Cortes coronales en secuencia T1 con áreas hipo intensas en ambas diáfisis femorales por infiltración de la médula ósea por mieloma múltiple.<sup>12</sup>*

La tomografía de emisión de positrones (PET) es un procedimiento de medicina nuclear que permite obtener tomografías en cuerpo entero, debido a la distribución de moléculas marcadas con radioisótopos de vida muy corta administradas por vía endovenosa, es considerada la mejor herramienta para distinguir entre enfermedad activa e inactiva después de la terapia

(quimioterapia y luego de trasplante autólogo de células madre), así como para para evaluar la eficacia del tratamiento.<sup>14</sup>



*Imagen 4 Valor de la imagen de RM versus la radiografía convencional (serie ósea metastásica). en las imágenes de RM se evidencia la infiltración de la MO, mientras que la serie ósea metastásica en los fémures se consideró sin alteraciones.<sup>12</sup>*

### 3.1.3 Diagnóstico

Hay notables progresos realizados en el diagnóstico del MM. En 2014 el International Myeloma Working Group (IMWG), actualizó los criterios con tres biomarcadores específicos en los pacientes que no tienen la clásica presentación:

- 1) El plasma de la médula ósea clonal debería contener células mayores o iguales a 60%
- 2) Cadenas ligeras libres kappa/lambda
- 3) Más de una lesión osteolítica focal en la RM/TAC

Esto permite el diagnóstico oportuno y el inicio eficaz de la terapia para prevenir complicaciones.<sup>15</sup>

La impresión diagnóstica se inicia con una buena anamnesis y exámenes físicos complementarios, aunque la ausencia de manifestaciones físicas no la descarta. (Tabla 3.1)<sup>16</sup>

#### **Tabla 3.1**

Exploraciones que realizar en el momento del diagnóstico de MM

|  |
|--|
| Historia clínica y exploración física  |
| Hemograma  |
| Estudios de bioquímica, incluyendo creatinina en suero y calcio: beta2-microglobulina, LDH y albúmina  |
| Estudios de proteínas  |
| Proteínas totales en suero y electroforesis (componente monoclonal)  |
| Electroforesis de las proteínas en la muestra de orina de 24 h (componente monoclonal en orina o proteinuria de Bence Jones)   |
| Inmunofijación en suero y orina  |
| Ratio de cadenas ligeras libres en suero (sFLC ratio)  |
| Aspirado ± biopsia de médula ósea: infiltración por células plasmáticas clonales, citometría de flujo e hibridación <i>in situ</i> fluorescente en células plasmáticas seleccionadas |
| Serie ósea TC, o PET-TC  |
| RM de la columna y pelvis, aunque idealmente debería ser RM de cuerpo entero   |

LDH: lactato deshidrogenado; PET-TC: tomografía con emisión de positrones usando F-fluorodeoxiglucosa como trazador; RM: resonancia magnética; sFLC: *serum free light chain* (cadenas ligeras libres en suero); TC: tomografía computarizada.

Es importante el diagnóstico oportuno ante la sospecha de todo paciente que se presente con un cuadro clínico de etiología inexplicable caracterizado por:

deterioro progresivo de la función renal o insuficiencia renal aguda, síndrome anémico asociado o no a citopenias, dolor óseo agudo o crónico asociado o no a fracturas patológicas óseas y/o trastornos endocrinológicos de reciente diagnóstico.<sup>9</sup>

Para definir el diagnóstico, un criterio establece la presencia de células plasmáticas de la médula ósea  $\geq 10\%$  clonal o una biopsia en la que se determine plasmocitoma, en 2003, el *International Myeloma Working Group (IMWG)*, reorganizó 3 distintos grupos de plasmocitoma: solitario de hueso, extramedular y múltiple solitario.

El tipo solitario de hueso es el más común, se asienta principalmente en la columna vertebral y se acompaña de lesiones líticas de hueso en zonas adyacentes a la neoplasia.<sup>17,18</sup> (Tabla 3.2)<sup>9</sup>

### **Tabla 3.2**

Criterios diagnósticos (International Myeloma Working Group)

#### **Gammapatías Monoclonal de Significado Indeterminado (GSMI)**

Se requieren 3 criterios:

1. Paraproteína monoclonal en el suero  $< 3$  g/dL o en la orina  $< 1$  g/24h.
2. Plasmocitosis en médula ósea inferior a un 10%.
3. Calcio, hemoglobina y creatinina normales. Ausencia de lesiones óseas, ausencia de datos clínicos de amiloidosis.

#### **MM Asintomático**

Se requieren 2 criterios:

1. Paraproteína monoclonal en el suero  $> 3$  g/dL y/o infiltración plasmática de médula ósea  $> 10\%$ .
2. Ausencia de síntomas o evidencias de disfunción orgánica en relación con el mieloma. (CRAB)

#### **MM Sintomático**

Se requieren los 3 criterios:

1. Plasmocitosis monoclonal en médula ósea o plasmocitoma.
2. Presencia de paraproteína monoclonal en el suero o en la orina
3. Disfunción orgánica en relación con el mieloma (1 o más criterios) (CRAB)  
(C) Elevación del calcio  $> 0.5$  mmol/L (1mg/dL) sobre el límite normal o  $> 2.75$  mmol/L (11mg/dL)  
(R) Insuficiencia renal: creatininemia  $> 173$  mmol/L (1.95 mg/dL)  
(A) Anemia: hemoglobina  $< 10$  g/dL o 2 g/dL por debajo de la normalidad.  
(B) Lesiones líticas u osteoporosis con fracturas de compresión.  
Otros: hiperviscosidad sintomática, amiloidosis, infecciones bacterianas recurrentes ( $> 2$  episodios en 12 meses).

El diagnóstico diferencial se establece con Amiloidosis Primaria, que es una enfermedad de etiología desconocida, caracterizada por el depósito de una sustancia amiloide en los espacios extracelulares de diversos órganos, condicionando alteraciones funcionales y estructurales. Los signos y síntomas dependen de los órganos afectados por los depósitos <sup>6,19</sup> o leucemia linfocítica crónica (LLC), desorden de linfocitos morfológicamente maduros, pero inmunológicamente inmaduros, que se presenta por la acumulación progresiva de esas células en sangre, médula ósea y tejido linfático. Su etiología se debe a la transformación de algunos genes u oncogenes y algunos de ellos resultan importantes en la patogénesis de la LLC. <sup>6,20</sup>

Macroglobulinemia de Waldenström, es un trastorno linfoproliferativo maligno de bajo grado, su principal manifestación es el síndrome de hiperviscosidad, con evolución clínica similar al MM, pero el diagnóstico de MM se reserva para lesiones osteolíticas, con riesgo de fracturas patológicas.

### **3.1.4 Complicaciones**

Las complicaciones del MM comprenden insuficiencia renal, hipercalcemia en la enfermedad activa, complicaciones hematológicas, susceptibilidad a infecciones y lesiones óseas.<sup>21</sup> En daños renales, aproximadamente 92% es concomitante con el diagnóstico de MM, se tiene nefropatía del túbulo distal (26 %), amiloidosis renal (11.1 %), y la enfermedad por depósito de cadenas ligeras (3.47 %), alcanzando la insuficiencia renal en etapa terminal dentro de 13.4 meses. Múltiples mecanismos patogénicos pueden contribuir a la lesión renal en pacientes con mieloma. <sup>22</sup>

### 3.1.5 Tratamiento

La enfermedad es considerada hasta el momento como incurable cuyo tratamiento se enfoca en obtener el mayor tiempo de supervivencia libre de síntomas.

El tratamiento del MM se realiza con quimioterapia, radioterapia y trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos y en primera línea difiere si el paciente es elegible o no para trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TAPH).

El paciente elegible para trasplante deberá recibir una quimioterapia de inducción efectiva que lleve una respuesta completa o muy buena respuesta parcial<sup>9</sup> y ser menor de 50 años; los pacientes no elegibles para trasplante, usualmente reciben un tratamiento de inducción combinado con Melfalán – Prednisona o con corticoesteroides.<sup>23 24</sup>

Los agentes más usados son el Melfalan, Bortezomib, Lenalidomida, Talidomida, Ciclofosfamida y Doxorubicina.

El tratamiento de esta enfermedad tuvo un considerable cambio en las últimas dos décadas con la introducción en la práctica clínica de nuevos agentes que resultan ser prometedores como inhibidores de proteasoma (Carfilzomib y Bortezomib), Pomalidomida y anticuerpos monoclonales, éstos han aumentado progresivamente la sobrevida de estos pacientes.<sup>25</sup>

Las lesiones óseas sintomáticas pueden ser tratadas satisfactoriamente con radioterapia local, conviene dosis bajas de radiación, que podrían ayudar a la remisión de síntomas.<sup>6</sup>

En un paciente con diagnóstico de mieloma múltiple en recaída/refractaria (RRMM), se requiere una evaluación de los resultados de los tratamientos anteriores, la toxicidad de los medicamentos y factores pronósticos.

### 3.2 Osteoporosis

La osteoporosis es la enfermedad metabólica ósea más frecuente, que se distingue por deficiente masa ósea y deterioro de la microestructura del hueso, su presencia aumenta la fragilidad del hueso, y como consecuencia, incrementa el riesgo de fractura.

En la actualidad se ha introducido el concepto de “resistencia ósea”, que incluye la cantidad de masa ósea determinada por densitometría y la calidad.

Su frecuencia es mayor en la mujer a partir de la menopausia, y en ambos sexos en mayores de 65 años. Las estimaciones actuales de su prevalencia calculan a nivel mundial, que el número de mujeres afectadas es de aproximadamente 200 millones<sup>26</sup>, cifras que podrán aumentar, sobre todo, en poblaciones provenientes de países en vías de desarrollo.

En México se estima que 70% de las mujeres mayores de 50 años tienen disminución de la masa ósea (50% con osteopenia y 20% con osteoporosis)<sup>27</sup>; se ha reportado que la incidencia de fracturas de cadera es de 169 por cada 100,000 mujeres al año.<sup>28</sup>

#### 3.2.1 Signos y síntomas

La osteoporosis es un trastorno generalizado del esqueleto que por sí mismo no produce síntomas. Las manifestaciones clínicas de la osteoporosis se asocian exclusivamente a la presencia de fracturas osteoporóticas que pueden producirse en cualquier localización, y es característico que surjan de forma espontánea o por un traumatismo mínimo.<sup>29</sup>



*Imagen 5 Fractura completa del cuello femoral izquierdo*<sup>78</sup>

Las fracturas vertebrales, de la extremidad distal del radio y del cuello del fémur son localizaciones típicas de la osteoporosis. (*Imagen 5*)

Las fracturas pueden generar problemas agudos como impotencia funcional y dolor severo incapacitante o ser asintomáticas. Pueden cursar sin complicaciones y tener una recuperación completa, o bien, condicionar consecuencias a corto y medio plazo. <sup>29</sup>

### 3.2.2 Diagnóstico

Todas las mujeres posmenopáusicas deben evaluarse para identificar los factores de riesgo para osteoporosis; esto permitiría establecer si requieren densitometría central.

Los principales factores de riesgo son: edad, fracturas por fragilidad después de los 40 años, peso bajo y deficiencia estrogénica de cualquier origen, en estos casos la densitometría central está plenamente justificada. (*Tabla 3.3*)<sup>30</sup>

#### **Tabla 3.3**

Factores de riesgo de osteoporosis en mujeres posmenopáusicas

- Mujeres de 65 años de edad o mayores
- Deficiencia estrogénica
- Antecedentes de fractura por fragilidad, incluidas las morfométricas
- Peso corporal bajo: menos de 60kg, IMC menor de 20 kg/m<sup>2</sup> o pérdida de peso excesiva (> 10% del peso corporal a los 25 años de edad)
- Antecedente familiar de fractura de cadera (familiar de primer grado con diagnóstico de osteoporosis)
- Tratamiento con glucocorticoides\*
- Prescripción de anticonvulsivos, inhibidores de la bomba de protones, inhibidores de la recaptura de serotonina o inhibidores de aromatasa
- Tabaquismo actual
- Alcoholismo (más de tres unidades diarias de alcohol, donde la unidad de bebida estándar contiene 10 g de alcohol)
- Artritis reumatoide (factor independiente)
- Osteoporosis provocada por mieloma múltiple, hipertiroidismo, osteodistrofia renal, hipogonadismo, entre otros.

IMC = índice de masa corporal

\*pacientes que reciben 5 mg o más de prednisona, o su equivalente por más de tres meses.



En pacientes con sospecha clínica de osteoporosis dada por factores de riesgo se recomienda la realización de densitometría ósea central con medición de columna y cadera.<sup>31</sup> En pacientes con fractura por fragilidad no es obligatorio tener una densitometría ósea para iniciar el tratamiento.

La densidad mineral ósea en el cuello femoral es un fuerte predictor de riesgo de fractura de cadera tanto para hombres como para mujeres.

Imagen 6

El primer paso es orientar el diagnóstico hacia una osteoporosis primaria posmenopáusica, del varón o bien hacia una osteoporosis

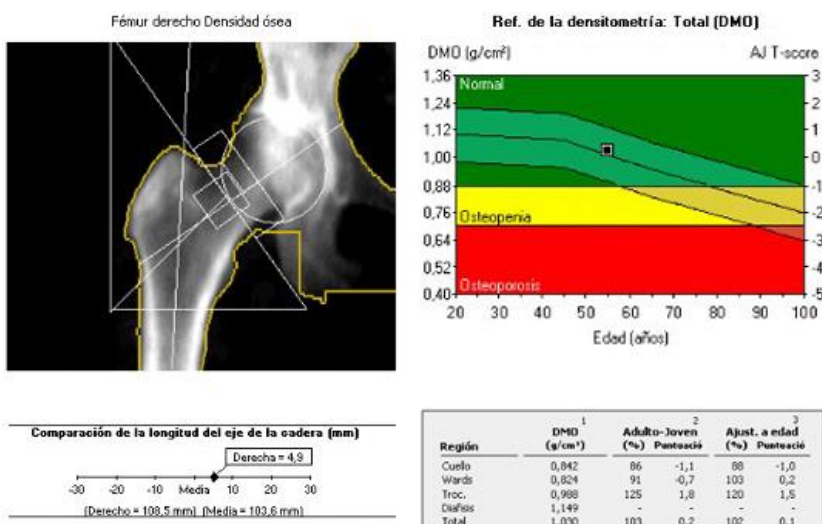


Imagen 6 Densitometría ósea en región femoral<sup>32</sup>

relacionada con otros factores de riesgo, como fármacos o enfermedades.

El criterio para definir y diagnosticar osteoporosis en mujeres posmenopáusicas es el hallazgo de un T-score menor o igual a -2,5 en la columna lumbar, cuello femoral, cadera o radio. El hallazgo de una T-score entre -1,0 y -2,5 en columna lumbar, cuello femoral, cadera o radio se considera osteopenia.<sup>33</sup> (Tabla 3.4)<sup>34</sup> (Tabla 3.5)<sup>33</sup>

Tabla 3.4

Criterios diagnósticos de osteoporosis de la OMS

| Diagnóstico                             | Criterio sobre DMO (índice T o T-score) |
|---|---|
| Normal                                  | DMO T $\geq$ -1 DE                      |
| Osteopenia o densidad mineral ósea baja | DMO T $<$ -1 y $>$ -2,49 DE             |
| Osteoporosis                            | DMO T $\leq$ -2,5 DE                    |
| Osteoporosis grave                      | DMO T $\leq$ -2,5 DE + fractura         |

DMO = Densidad mineral ósea; DE = desviación estándar;

índice T (T-score) = comparación con valor DMO alcanzado en población joven de referencia

**Tabla 3.5**

## Exámenes de laboratorio en osteoporosis

| <b>Exámenes básicos</b>        | <b>Blancos</b>   |
|--------------------------------|--|
| Cuadro hemático                | Mieloma múltiple, síndrome de malabsorción, leucemias, linfomas  |
| Creatinina                     | Tasa de filtración glomerular  |
| Calcio                         | Hipocalcemia: insuficiencia renal crónica, malabsorción, deficiencia de vitamina D<br>Hipercalcemia: mieloma múltiple, hiperparatiroidismo   |
| 25-hidroxivitamina D           | Deficiencia de vitamina D  |
| Transaminasas                  | Función hepática   |
| Fosfatasa alcalina             | Cirrosis biliar, hepatopatía autoinmune, enfermedades infiltrativas, osteomalacia, enfermedad de Paget, hipofosfatasa  |
| <b>Exámenes especializados</b> | <b>Blancos</b>   |
| PTH                            | Si la PTH está elevada, el fósforo está bajo o límite normal y hay hipercalcemia: consultar al endocrinólogo por hiperparatiroidismo primario.<br>Si la PTH está normal y hay hipercalcemia: hacer estudio de electroforesis de proteínas y consultar al hematólogo por mieloma múltiple si se detecta pico monoclonal gamma. Si no se detecta mieloma múltiple ni hiperparatiroidismo, se puede tratar de una hipercalcemia maligna mediada por PTHrp |
| Cortisol en orina de 24h       | Síndrome de Cushing  |
| Anticuerpos antigliadina       | Enfermedad celiaca   |

PTHrp: proteína relacionada con PTH. Cortisol

**3.2.3 Imagenología**

La radiografía convencional no es un método sensible ni específico para valorar cambios de masa ósea para el diagnóstico de osteoporosis, en cambio, resulta imprescindible para identificar las fracturas.<sup>34</sup>

### 3.2.4 Tratamiento

El tratamiento para la osteoporosis tiene como objetivo prevenir fracturas, para lo cual se necesita retardar o detener el proceso de pérdida ósea, y minimizar el riesgo de caídas.

Se debe identificar si existen fracturas por fragilidad para realizar una prevención secundaria de nuevas fracturas. En este caso, el tipo y el número de fracturas previas determinará el fármaco a utilizar.

En prevención primaria es difícil decidir la prescripción de fármacos activos, aparte de los suplementos de calcio y de vitamina D, la edad y los factores de riesgo de fractura son el punto clave para la decisión de prevenir.

El tratamiento de la osteoporosis ha transcurrido por varias etapas en las que ha habido fármacos, como los estrógenos, que han pasado de ser primera elección hasta considerarse prácticamente como residuales. Otros fármacos que se utilizaron de manera masiva, fueron retirados por sus efectos secundarios, como la calcitonina o el ranelato de estroncio.<sup>35,36</sup>

El descubrimiento de nuevas vías metabólicas permitió el desarrollo de fármacos que actúan en rutas metabólicas de resorción ósea o de la formación ósea.<sup>37</sup>

Hoy en día se dispone de fármacos que han demostrado su eficacia para disminuir el riesgo de fractura. Entre estos fármacos están los bisfosfonatos, que logran reducir el riesgo de fractura entre 40-65% cuando se toman de manera continua (adherencia) durante un periodo que oscila entre 3 y 5 años.<sup>26</sup>

Se tendrá que definir cuál de ellos será el más apropiado y su forma de administración. Alendronato oral (70mg a la semana) sería el fármaco de primera elección en la mayoría de los casos, por su efecto preventivo de nuevas fracturas y por ser la mejor opción en cuanto a costo.<sup>34</sup>

Para casos donde no se pueda asegurar las condiciones adecuadas de ingesta del medicamento de forma oral, si hay intolerancia digestiva o falta de adherencia, se tendrá que plantear el uso de Zoledronato o Denosumab. Siendo

administración intravenosa, en casos de insuficiencia renal con filtrados <30 ml/min se tendrá que considerar el Denosumab como fármaco de elección.<sup>37</sup>

### **3.3 Bisfosfonatos (BFF)**

Los BFF son fármacos anticatabólicos análogos sintéticos no metabolizados de los pirofosfatos inorgánicos, capaces de fijarse al hueso e inhibir la función de los osteoclastos promoviendo la apoptosis osteoclástica, reduciendo el recambio óseo y disminuyendo el remodelado activo en lugares donde existe una reabsorción ósea excesiva además tiene acción antitumoral reduciendo la angiogénesis. Al no metabolizarse se mantiene en altas concentraciones en el hueso por un periodo largo inactivando osteoclastos.<sup>38,39</sup>

Utilizados en medicina desde hace más de tres décadas para el tratamiento de desórdenes esqueléticos.<sup>39</sup>

#### **3.3.1 Mecanismo de acción**

Las propiedades biológicas y los mecanismos de acción de los BFF son los siguientes:

- 1) Inhibición de la reabsorción ósea osteoclástica;
- 2) Inducción de los osteoblastos a secretar un inhibidor de la secreción ósea mediada por osteoclastos;
- 3) Inducción de apoptosis en los osteoclastos;
- 4) Inhibición de la apoptosis de osteocitos y células de la línea osteoblástica,
- 5) Efecto antiangiogénico que reduce el EGF (factor de crecimiento endotelial)<sup>40</sup>

Su mecanismo de acción consiste en inhibir la resorción y el recambio óseo, la bomba de protones osteoclástica para la disolución de la hidroxiapatita y los componentes de la vía de biosíntesis del colesterol, así como en disminuir la formación y activación de los osteoclastos aumentando la apoptosis.<sup>1</sup>

### 3.3.2 Indicaciones terapéuticas

Las indicaciones de los BFF han evolucionado en el tratamiento de varios desórdenes óseos y del metabolismo de calcio. <sup>38</sup> Los BFF son los fármacos mejor estudiados para la prevención de la pérdida ósea y la reducción de fracturas.

Se utiliza en el tratamiento de lesiones osteolíticas en el mieloma múltiple, metástasis óseas predominante líticas (cáncer de mama y próstata) y en la hipercalcemia maligna inducida por tumores, de igual manera tiene indicaciones terapéuticas en la enfermedad de Paget, osteogénesis imperfecta y otras enfermedades metabólicas óseas. <sup>40</sup>

Las principales indicaciones de los BFF son:

1. Osteoporosis: en post menopausia, en hombres y en las inducidas por glucocorticoides, para evitar la aparición de fracturas patológicas <sup>41</sup>
2. Enfermedad de Paget: el Zoledronato, permite reducir la dosis, acortar los tiempos de tratamiento, y aumentar la potencia y duración del efecto, para mejorar la morfología ósea y disminuir el dolor. <sup>42</sup>
3. Hipercalcemia asociada a malignidad: reducir dolor y prevenir el desarrollo de lesiones osteolíticas y fracturas. <sup>38</sup>
4. Tumores sólidos metastásicos: aliviar dolor, evitar fracturas e hipercalcemia <sup>43</sup>
5. Mieloma múltiple: reducir los problemas óseos asociados como los colapsos vertebrales, fracturas y dolor. <sup>44</sup>

### 3.3.3 Dosis y vías de administración

La vía de administración es con base a la patología a tratar y dosis requerida, siendo la vía oral la de dosis inferiores y la parenteral de mayores dosis y biodisponibilidad por ello existen regímenes anuales para los BFF administrados por vía parenteral. <sup>45</sup>

La vía de administración más utilizada para la osteoporosis, es la vía oral (vo) y las dosis son muy inferiores a las indicadas en pacientes con otras afecciones óseas, como ser osteoporosis inducida por medicamentos, enfermedad de

Paget, en tumores óseos malignos, metástasis óseas y en lesiones osteolíticas del mieloma múltiple, en las cuales la administración de los BFF es intravenosa (iv). Existen formulaciones iv con régimen anual. (Tabla 3.6)<sup>45</sup>

**Tabla 3.6**

Formulaciones dosis y vías de administración de los BFF

| Nombre      | Dosis (mg) | Vía | Administración | N-BFF | Aprobación FDA |
|-------------|------------|-----|----------------|-------|----------------|
| Etidronato  | 400        | vo  | Intermitente   | No    | 1977           |
| Clodronato  | 800        | vo  | Diario         | No    | N/A            |
|             | 300        | iv  | Intermitente   | No    |                |
| Tiludronato | 200        | vo  | Intermitente   | No    | 1997           |
| Pamidronato | 30-90      | iv  | Intermitente   | Si    | 1991           |
|             | 200-600    | vo  | Intermitente   | Si    | 1991           |
| Alendronato | 10         | vo  | Diario         | Si    | 1995           |
|             | 70         | vo  | Semanal        | Si    | 1995           |
| Risedronato | 5          | vo  | Diario         | Si    | 1998           |
|             | 35         | vo  | Semanal        | Si    | 1998           |
| Zoledronato | 4-5        | iv  | Intermitente   | Si    | 2001           |
| Ibandronato | 2,5        | vo  | Diario         | Si    | 2003           |
|             | 150        | vo  | Mensual        | Si    | 2005           |
|             | 3          | iv  | Intermitente   | Si    | 2006           |

mg = miligramos; N-BFF = BFF nitrogenado; N/A = no aprobado FDA = Food and Drug Administration; vo = vía oral; iv = intravenosa

### 3.3.4 Efectos adversos

En el caso de los BFF orales, los efectos secundarios digestivos son los más frecuentes: erosiones, úlceras gástricas, esofagitis y estenosis esofágica.<sup>38</sup>

Los efectos secundarios de los BFF intravenosos varían: desde flebitis, febrícula transitoria, un síndrome pseudogripal en los primeros días.<sup>38</sup> (Tabla 3.7)<sup>34,46</sup>

**Tabla 3.7**

## Efectos adversos de los BFF

| Tipo                      | Comentarios  | Recomendaciones   |
|---------------------------|--|---|
| Tracto digestivo superior | Descrito con los BFF orales (esofagitis y úlceras esofágicas)  | Los BFF orales deben evitarse en enfermos con procesos del tracto digestivo superior.   |
| Reacción de fase aguda    | Cuadro pseudogripal (sensación de mal estado general, mialgias, fiebre). Aparece a las 24-36 h y habitualmente desaparece en 3 días.   | Se recomienda la administración de paracetamol, pero no de AINE   |
| Fibrilación auricular     | Se discute su asociación con los BFF   | La FDA aconseja que el temor a su aparición no debe influir en la prescripción  |
| Insuficiencia renal       | En pacientes con FG normal los BFF iv pueden facilitar el desarrollo de insuficiencia renal si no se administra con precaución   | Debe evitarse la administración de BFF iv demasiado rápida (<15 min para el zoledronato), el uso simultáneo de agentes potencialmente nefrotóxicos (AINE diuréticos) y la utilización en pacientes deshidratados. Los BFF, iv y orales deben evitarse si la FG < 30-35 ml/min |
| Hipocalcemia              | Los BFF iv pueden producir hipocalcemia especialmente cuando se administran a pacientes con disminución del filtrado glomerular o déficit de vitamina D                                | Asegurar que los niveles de vitamina D, la calcemia y la función renal son adecuadas antes de administrar BFF iv  |
| Osteonecrosis maxilar     | El riesgo es bajo con BFF orales (1/1,500 – 1/100,000 pacientes al año) <sup>47</sup> .<br>Guarda relación con el estado de salud bucal y las intervenciones dentales. <i>Imagen 7</i> | Si un paciente con BFF precisa una intervención dental, debe realizarse, aunque procurando que sea lo menos invasiva posible. Los pacientes deben   |

|  |   |   |
|--|---|---|
|  |   | mantener una buena higiene bucal.<br>Para el tratamiento de la osteonecrosis puede ser útil la teriparatida |
| Fracturas atípicas de fémur            | Su incidencia aumenta con el tiempo de exposición a los BFF <i>Imagen 8</i> (riesgo relativo alto hacia los 8-10 años de tratamiento, pero riesgo absoluto pequeño) | Requiere reposos y en su caso intervención quirúrgica. Debe estudiarse el fémur contralateral               |
| Efectos adversos oculares              | Con los BFF se han descrito diversos tipos de reacciones inflamatorias oculares.  | Debe retirarse el BFF (la evolución suele ser favorable)  |
| Dolor osteoarticular y muscular difuso | Es infrecuente  | Debe retirarse el BFF (la evolución suele ser favorable)  |

AINE = antiinflamatorio no esteroideo; BFF = bisfosfonatos; FDA = Food and Drug Administration, FG = filtrado glomerular; iv = intravenosos.



*Imagen 7 Exposición del hueso maxilar necrótico en un paciente que recibe zoledronato durante 6 meses. El paciente tuvo extracciones maxilares posteriores realizadas 4 meses antes.*<sup>3</sup>



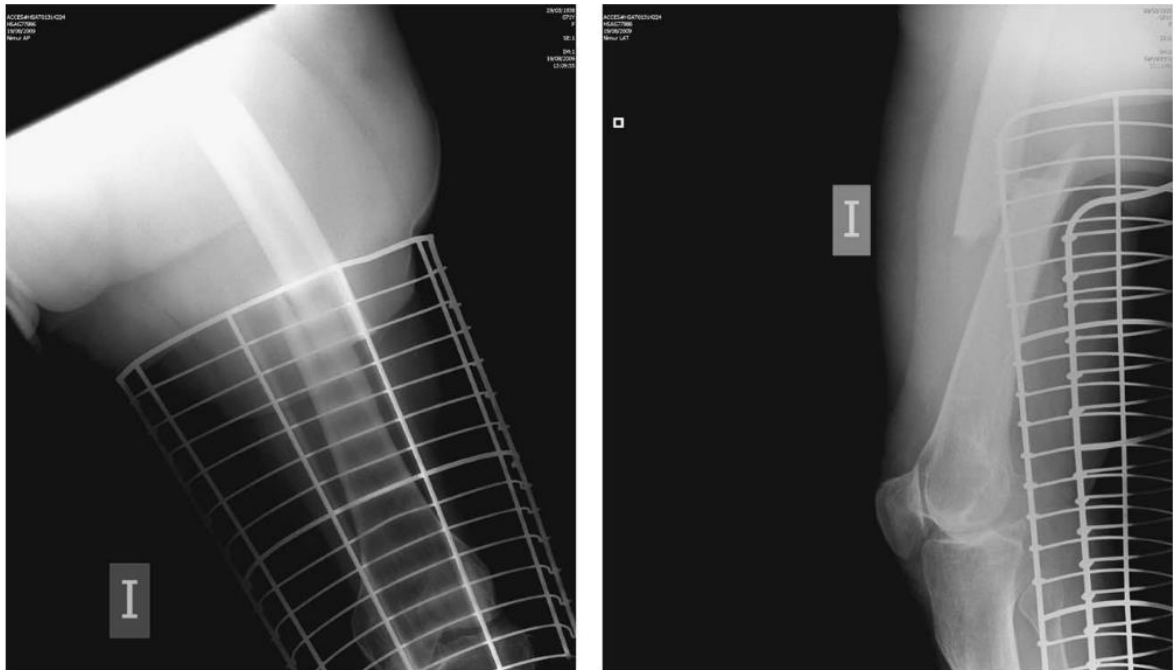


Imagen 8 Patrón radiográfico característico de una fractura atípica de fémur en una paciente tratada con bisfosfonatos de forma prolongada. <sup>46</sup>

### 3.4 Anticuerpos monoclonales (AcMc)

Un anticuerpo monoclonal corresponde al producto de un clon de linfocito B con una especificidad definida y única; son inmunoglobulinas diseñadas específicamente para actuar frente a células dianas específicas, de forma que su administración interrumpa un proceso patogénico concreto, estimule una acción celular determinada o desvíe un mecanismo celular hacia una vía de interés. <sup>48, 49</sup>

#### 3.4.1 Estructura y función

Las inmunoglobulinas son moléculas producidas por los linfocitos B, se componen de: 4 cadenas polipeptídicas, 2 pesadas y 2 ligeras, se unen con una disposición de “Y”. La estructura se divide en una fracción cristalizable (Fc), una bisagra y una fracción variable (Fab) de la que depende la especificidad, a su vez con una región hipervariable que se une al antígeno. <sup>50</sup> Imagen 9

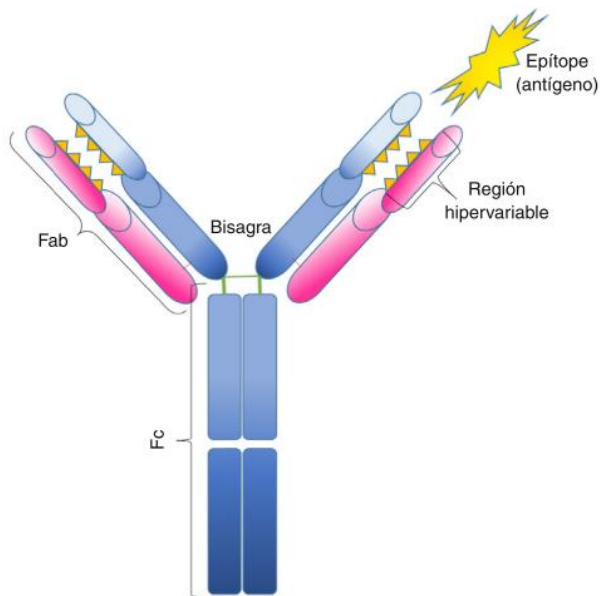


Imagen 9 Esquema de una inmunoglobulina con sus componentes: azul cadena pesada, rojo cadena ligera. Fracción cristalizante (Fc), bisagra y fracción variable (Fab).<sup>50</sup>

Las cadenas pesadas poseen un región variable y constante, la cual determinará las clases o isotipos principales de inmunoglobulina (Ig):  $\gamma$ ,  $\mu$ ,  $\alpha$ ,  $\delta$ , y  $\epsilon$ , que formaran, respectivamente, la IgG, IgM, IgA, IgD e IgE.<sup>51</sup>

En el año de 1975 inicia el uso terapéutico de los anticuerpos monoclonales, los doctores Georges Köhler y Cesar Milstein, quienes diseñaron la técnica

llamada hibridoma que usa células murinas para la producción de AcMc contra una amplia variedad de antígenos, dicha técnica los hizo acreedores del premio Nobel de Medicina y Fisiología en 1984.<sup>52</sup>

Se desarrollaron estrategias de recombinación de ADN, para diseñar moléculas más humanizadas que disminuyeran la inmunogenicidad de los AcMc. Primero fueron los anticuerpos quiméricos que tenían secuencias murinas en la región Fab y secuencias humanas en el resto de la estructura.<sup>53</sup>

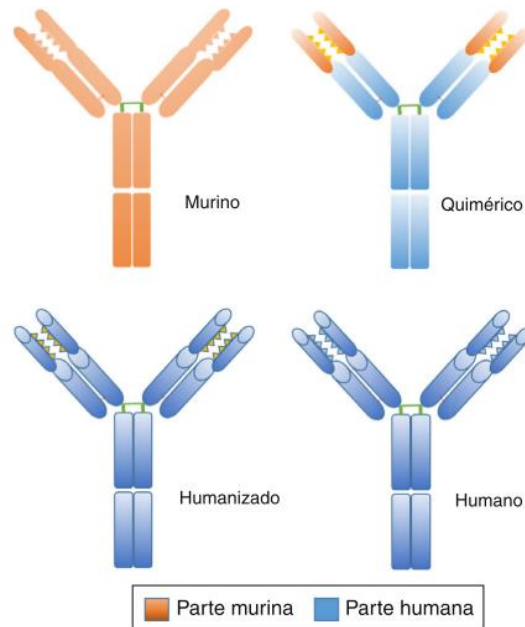
Por quimerización se entiende la producción de AcMc en los que solamente la región variable es de origen murino y el resto de las cadena pesadas y ligeras es de origen humano.

Posteriormente se sustituyó las secuencias murinas por humanas, menos las regiones determinantes para la unión de antígenos generando los anticuerpos humanizados, con una mejor tolerancia. Posteriormente se logró el desarrollo de los AcMc totalmente humanos.

En los anticuerpos humanizados solo son murinas las regiones hipervariables de las cadenas ligeras y pesadas. La mitad de los monoclonales utilizados en terapia humana son quiméricos o humanizados.<sup>51</sup>

Los AcMc se dividen en (*Imagen 10*)<sup>50</sup>:

- Murinos (sufijo: -omab): son 0% humanos, alto potencial inmunogénico.
- Quiméricos (-ximab): 66% humanos, potencial inmunogénico intermedio.
- Humanizados (-zumab): 90% humanos, potencial inmunogénico bajo.
- Humanos (-umab): 100% humanos, potencial inmunogénico muy bajo.



*Imagen 10 Esquema del componente murino y humano, según el tipo de anticuerpo monoclonal*<sup>50</sup>

### 3.4.2 Mecanismo de acción

Los mecanismos de acción de los AcMc varían dependiendo de la propiedad de la inmunoglobulina que se extraiga o secuencia de DNA que se potencialice en la célula de mieloma totipotencial.

- Bloqueo de una respuesta, previniendo el acceso de mediadores solubles (citoquinas), por unión al mediador o a su receptor.
- Marcación de células tumorales por unión a antígenos específicos, permitiendo la opsonización y posterior destrucción de la célula, por lisis mediada por el AcMc y dependiendo del sistema de complemento.
- Desencadenamiento de señales intracelulares, inductoras de apoptosis a través de anticuerpos por antiidiotipo.
- Transporte de sustancias radioactivas o citostáticas.
- Potenciación de la respuesta inmune de células T, dirigida contra antígenos tumorales desconocidos.

### 3.4.3 Indicaciones terapéuticas

Durante los últimos 20 años, los AcMc tienen una gran variedad de indicaciones terapéuticas, especialmente en oncología, enfermedades inflamatorias y trastornos hematológicos.

Durante la última década, se aprobaron numerosos AcMc para distintas indicaciones terapéuticas.<sup>54</sup>

- I. Resultan útiles para ciertos tipos de cáncer, inhibiendo la angiogénesis en el tejido, la replicación e induciendo apoptosis en las células cancerígenas.<sup>55</sup>
- II. Enfermedades autoinmunes: las patologías en las que más se han empleado estos fármacos. Artritis reumatoide, artritis psoriásica, esclerosis múltiple, lupus eritematoso y enfermedad de Crohn.
- III. Enfermedades pulmonares como: asma alérgica, caracterizada por una excesiva producción de IgE ante la respuesta a un alérgeno.
- IV. Rechazo de trasplantes y enfermedades de injerto contra el huésped.
- V. Usos en cardiología: antiplaquetarios, trasplante cardíaco, moduladores de inflamación en isquemia cardíaca e inflamación en miocarditis viral, hipercolesterolemia.<sup>50</sup>
- VI. Degeneración macular.
- VII. Alzheimer.<sup>56</sup>
- VIII. Uso en técnicas de diagnóstico como la citometría de flujo.<sup>51</sup>
- IX. También se han empleado como tratamiento de la septicemia, prevención de complicaciones de enfermedades virales o intoxicaciones por fármacos.<sup>51</sup>

### 3.4.4 Reacciones adversas

Las reacciones adversas se dividen principalmente en dos:

- El efecto del AcMc sobre su proteína objeto genera una alteración fisiológica significativa. Por ejemplo: los anticuerpos contra el TNF  $\alpha$  (factor de necrosis tumoral alfa) usado con fines antiinflamatorios y que puede generar inmunosupresión, favoreciendo el desarrollo de infecciones, principalmente tuberculosis.

- La interacción del Ac Mc sobre otros tejidos o sistemas enzimáticos diferentes a los deseados. Por ejemplo: la inflamación epidérmica de los anticuerpos contra los factores de crecimiento epidérmicos en el manejo del cáncer. <sup>50</sup>

Otras reacciones adversas son las de hipersensibilidad.

La inmunogenicidad del AcMc puede causar la generación de anticuerpos neutralizantes, lo que se conoce como la respuesta *antianticuerpo*, provoca disminución en la eficacia y seguridad del AcMc. En los murinos es de un 84%, quiméricos 40% y humanizados en un 9%. <sup>54</sup>

El 2.1% de los casos de osteonecrosis maxilar relacionada con medicamentos diagnosticados en pacientes con osteoporosis se han relacionado con la administración de Denosumab. <sup>57</sup> *Imagen 11*

Otros anticuerpos monoclonales como el Bevacizumab e Ipilimumab han sido relacionados con la presencia de osteonecrosis en maxilares. <sup>4,58</sup>

### 3.5 Osteonecrosis de maxilares relacionado con la medicación

La osteonecrosis se define como la necrosis aséptica del hueso que se debe a una alteración en la remodelación del hueso <sup>5</sup> y es producida por la falta de aporte vascular y la falta de remodelación y regeneración ósea.

La osteonecrosis de maxilar y mandíbula relacionado con la medicación (MROJ por sus siglas en inglés) es un tema de investigación extendida en los últimos años, fue descrito inicialmente en pacientes con uso de BFF nitrogenados en el año 2003. (Marx 2003) <sup>2</sup> de ahí el término de



*Imagen 11 (a) Secuestro óseo que se exfolia espontáneamente 18 meses después del cese de denosumab. (b) Ortopantomografía tomada después de la exfoliación del secuestro óseo de zona mandibular derecha. <sup>61</sup>*

osteonecrosis de maxilares relacionado con bisfosfonatos (BRONJ por sus siglas en inglés).

El riesgo de desarrollar osteonecrosis de maxilar (ONM) depende del medicamento y la frecuencia con que este se administra, también se debe de tomar en cuenta que dependiendo de la patología se administrarán de forma diferente, puede ser de forma diaria, semanal, mensual, trimestral o anual, por vía oral o intravenosa.

Se sabe que el efecto terapéutico está presente hasta por 10 años después de dejar de tomar los medicamentos.<sup>5</sup>

Múltiples casos de osteonecrosis mandibular en pacientes bajo tratamiento con Denosumab (Prolia®, Xgeva®) dio pie a que la *American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons (AAOMS)* modificará el término a osteonecrosis de maxilares relacionado con la medicación, en la cual ya se incluyen diferentes antirresortivos y antiangiogénicos (*Tabla 3.8*)<sup>5,59</sup>

**Tabla 3.8**

Antirresortivos y antiangiogénicos relacionados con la osteonecrosis de maxilar y mandíbula.

| <b>Antirresortivos:</b> | <b>Antiangiogénicos</b> |
|-------------------------|-------------------------|
| BFF                     | AcMc                    |
| Alendronato             | Bevacizumab             |
| Ibandronato             | Ipilimumab              |
| Risedronato             |                         |
| Zoledronato             |                         |
| AcMc                    | Sunitinib               |
| Denosumab               | Talidomida              |

BFF: bisfosfonato

AcMc: anticuerpo monoclonal

El Grupo de Trabajo Internacional sobre la Osteonecrosis de los maxilares (The International Task Force on Osteonecrosis of the Jaw) define la osteonecrosis maxilar como:

1. Hueso expuesto en la región maxilofacial que no cicatriza dentro de las 8 semanas posteriores a la identificación;
2. Exposición a un agente antirresortivos; y
3. Sin historial de radioterapia a la región craneofacial.<sup>60</sup>

### **3.5.1 Antecedentes de la Osteonecrosis**

La osteonecrosis fue observada por primera vez en trabajadores de la industria de los fósforos, en el siglo XIX y a principios del XX, causada por la exposición crónica al fosforo y se denominaba fosfonecrosis.<sup>1</sup>

Marx<sup>2</sup> fue el primero en identificar 35 casos de osteonecrosis de los maxilares en 2003, Ruggiero y cols.<sup>3</sup> en el año 2004 reportaron 63 casos. Todos ellos asociados a BFF intravenosos.

### **3.5.2 Cuadro clínico de la osteonecrosis**

La osteonecrosis mandibular puede manifestarse como edema gingival sin exposición de hueso necrótico, aparición de hueso necrótico en cavidad oral acompañado de dolor intenso, eritema, fístula o puede ser asintomática.

Los síntomas pueden simular problemas dentales comunes, como caries o enfermedad periodontal y puede aparecer espontáneamente o posterior a la extracción de un órgano dental.<sup>1</sup>

El hueso expuesto en la osteonecrosis puede variar en extensión, desde unos milímetros hasta varios centímetros.

Una forma avanzada más grave de la osteonecrosis incluye una mayor extensión de la necrosis y la infección al borde inferior y rama mandibular, senos paranasales, dolor intenso, sinusitis, fractura patológica y comunicación oroantral.<sup>61</sup>

### 3.5.3 Clasificación de la ONM

La *American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons (AAOMS)* introdujo un sistema de clasificación de ONM basado en las manifestaciones clínicas, que de igual manera guía el tratamiento. <sup>58</sup> (Tabla 3.9) <sup>62</sup>

**Tabla 3.9**

Sistema de clasificación clínica y radiológica de la osteonecrosis de mandíbula/maxilar

| Estadio     | Tipo de ONM   |
|-------------|---|
| Estadio 1*  | Osteonecrosis focal<br>Signos y síntomas clínicos: exposición ósea, movilidad dental, falta de cicatrización post-extracción, fístula mucosa, hinchazón, formación de abscesos, trismus y deformidad mandibular, hipoestesia/parestesia de los labios<br>Signos de TC: aumento de la densidad ósea limitada a la región ósea alveolar (engrosamiento trabecular y osteosclerosis focal) con o sin los siguientes signos: lámina dura engrosada y esclerótica, cavidad alveolar persistente y alteración cortical. |
| Estadio 2** | Osteonecrosis difusa<br>Signos y síntomas: igual que estadio 1<br>Signos de TC: aumento de la densidad ósea extendida al hueso basal (osteosclerosis difusa), con o sin los siguientes signos: prominencia del canal del nervio alveolar inferior, reacción perióstica, sinusitis, formación de fístula oro-antral.   |
| Estadio 3   | Osteonecrosis complicada<br>Igual que estadio 2, con uno o más de los siguientes signos y síntomas: fístula extraoral, muñones mandibulares desplazados y fuga nasal de líquidos.<br>Signos TC: osteosclerosis de los hueso adyacentes (cigoma y paladar duro), fractura mandibular patológica y osteólisis que se extiende hasta el suelo sinusal.   |

\*Estadio 1a: asintomático; Estadio 1b: sintomático (dolor y secreción purulenta)

\*\*Estadio 2a: asintomático; estadio 2b: sintomático (dolor y secreción purulenta).

TC: tomografía computarizada

ONM: osteonecrosis maxilar.



### 3.5.4 Factores de riesgo

Los factores de riesgo sistémico para ONM en pacientes con cáncer son (Tabla 3.10)<sup>62</sup>:

**Tabla 3.10**

Factores de riesgo sistémicos y relacionados con fármacos para ONM en pacientes con cáncer.

| <b>Factor de riesgo</b>   | <b>Fuerza</b> |
|---|---------------|
| <b>Fármaco (bisfosfonato)</b>   |               |
| Producto (Zoledronato vs Otros)   | +++           |
| Vía de administración (iv vs oral)  | ++            |
| Dosis acumulativa   | +++           |
| Duración de tratamiento   | +++           |
| <b>Enfermedad subyacente (para la cual está indicado el tratamiento con Bisfosfonato nitrogenado)</b> |               |
| Tumores sólidos   | ++            |
| Mieloma múltiple  | ++            |
| <b>Tratamiento de soporte o cuidados de apoyo</b>   |               |
| Quimioterapia   | -/+           |
| Esteroides en pacientes con cáncer  | -/+           |
| Drogas antiangiogénicas (Bevacizumab y Sunitinib)   | ++            |
| Talidomida  | +/-           |
| Factores estimuladores de la eritropoyetina   | +/-           |
| <b>Estilo de vida</b>   |               |
| Tabaco  | +/-           |
| Alcohol   | -/+           |
| Obesidad  | +/-           |
| <b>Características individuales</b>   |               |
| Género  | +/-           |
| Edad  | +/-           |
| Factores genéticos  | +/-           |
| <b>Comorbilidad</b>   |               |
| Diabetes  | +/-           |
| Artritis reumatoide   | +             |
| Hipocalcemia, hiperparatiroidismo   | +             |
| Déficit de vitamina D, osteomalacia   | +             |
| Dialisis renal  | +/-           |
| Anemia  | +/-           |

-/+ : datos positivos en ocasiones no comprobados en estudios más amplios;

+ : datos positivos en algunos estudios, pero aún no concluyentes;

+/- : datos positivos y negativos, poco probable que se confirmen;

++ : datos positivos en la mayoría de los estudios

+++ : datos sólidos y consistentes

### 3.5.4.1 Factores de riesgo oral

Los principales factores de riesgo asociados a MRONJ son<sup>62 63</sup>:

- Trauma dentoalveolar
- Infección dental
- Cirugías es mandíbula o maxilar
- Enfermedad periodontal
- Extracción dental

Tanto pacientes edéntulos como dentados pueden desarrollar MRONJ de forma espontánea<sup>64</sup>



Imagen 12 Implantes dentales en paciente con zoledronato, exposición ósea por osteonecrosis.<sup>65</sup>

La colocación de implantes dentales también se considera un desencadenante de la osteonecrosis maxilar<sup>65</sup> Imagen 12 al igual que la prótesis removibles y la prótesis parcial fija por la inflamación de la mucosa oral asociada a la prótesis dentales mal ajustadas.<sup>66</sup> Imagen 13

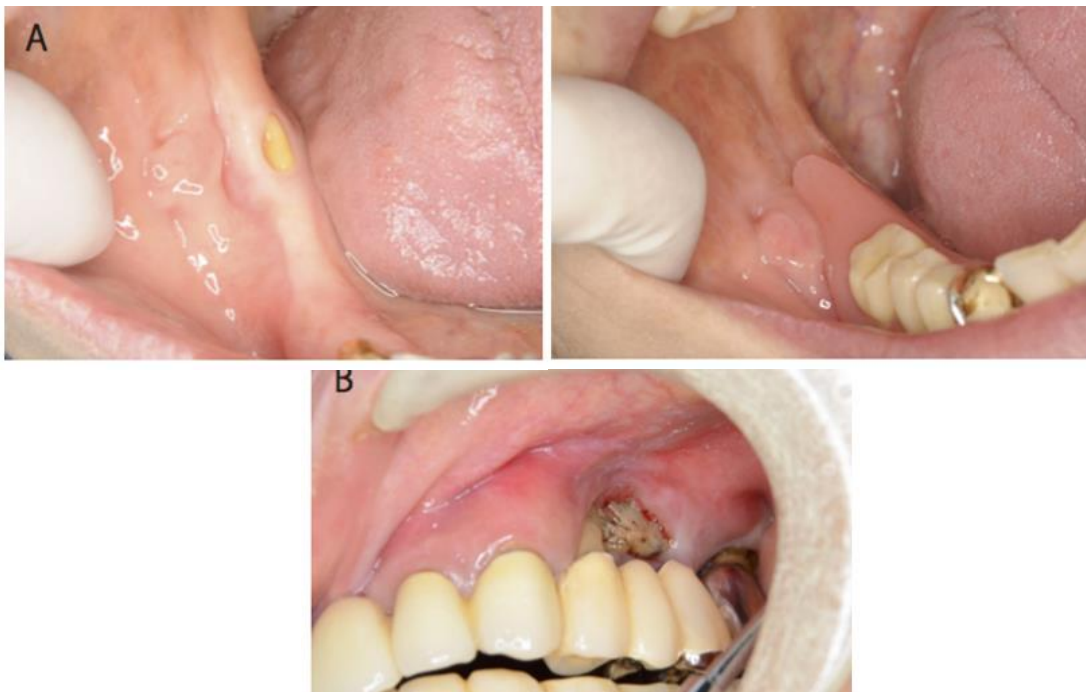


Imagen 13 (A) Osteonecrosis en la región molar inferior derecha (izquierda) Prótesis removible mal ajustada (derecha). (B) Osteonecrosis bajo el pónico de la prótesis parcial fija, asociada con periodontitis en la región del primer premolar superior izquierdo.<sup>66</sup>

Las infecciones dentales y periodontales aumenta significativamente el riesgo de osteonecrosis maxilar, siendo la enfermedad periodontal diagnosticada en el 84% de los casos de osteonecrosis, <sup>65</sup>. Otros factores de riesgo orales son (Tabla 3.11)<sup>62</sup>:

**Tabla 3.11**

Factores de riesgo orales de la osteonecrosis maxilar relacionada con fármacos antirresortivos en pacientes con cáncer.

| <b>Factor de riesgo oral</b>                                      | <b>Fuerza</b> |
|---|---------------|
| Cirugía de implante dental  | +++           |
| Infección dental/periodontal                                      | ++            |
| Dentadura removable   | +++           |
| <b>Cirugía dentoalveolar</b>                                      |               |
| Extracción dental simple  | +++           |
| Procedimientos óseos regenerativos                                | ++            |
| Cirugía endodóncica   | ++            |
| Cirugía periodontal   | ++            |
| Cirugía ósea preimplante  | +++           |
| <b>Condiciones anatómicas</b>                                     |               |
| Torus y exostosis   | +/-           |
| Cresta milohioidea pronunciada                                    | +             |
| +/- datos positivos y negativos, poco probable que se confirmen;  |               |
| +: datos positivos en algunos estudios, pero aun no concluyentes; |               |
| ++: datos positivos en la mayoría de los estudios                 |               |
| +++ : datos sólidos y consistentes                                |               |

### 3.5.5 Epidemiología

La incidencia de osteonecrosis relacionada con BFF varía de 0% a 27,5% con dosis altas de administración iv de BFF que es el principal esquema de tratamiento para mieloma múltiple o metástasis. Para el Denosumab la incidencia de osteonecrosis es de 1.7%. (Tabla 3.12)<sup>62</sup>

**Tabla 3.12**

Epidemiología de la osteonecrosis maxilar

| Población  | Probabilidades de osteonecrosis (frecuencia/incidencia/prevalencia)   |
|--|---|
| ONMRB en pacientes con cáncer metastásico y Mieloma múltiple   | Frecuencia variable (rango: <1 a 20%)<br>Limitaciones: diferentes tipos de cáncer, tipo de Bisfosfonato y duración del tratamiento y seguimiento. |
| ONMRB en pacientes con cáncer de mama metastásico y no metastásico   | Metastásico: Frecuencia variable (rango: 1-8%)<br>No metastásico: Frecuencia variable: (rango 0,52-1,1%)  |
| ONM relacionada con Denosumab en pacientes con cáncer de mama metastásico                                  | 2% vs 1.4% después del Zoledronato  |
| ONMRB en pacientes con cáncer de próstata metastásico y no metastásico (adyuvante)                         | Metastásico: Frecuencia variable (rango: 3-20%)<br>No metastásico: 3,5%   |
| ONM relacionada con Denosumab en pacientes con cáncer de próstata metastásico y no metastásico (adyuvante) | Metastásico: 2% vs 1% después del Zoledronato<br>No metastásico: 5%   |
| ONMRB en pacientes con mieloma múltiple  | Frecuencia variable (rango: 6-16%)  |
| ONM relacionada con Denosumab en pacientes con mieloma múltiple  | Desconocido   |

ONMRB = osteonecrosis relacionada con bisfosfonatos  
ONM = osteonecrosis maxilar

### 3.5.6 Zoledronato vs Denosumab

El Denosumab y los bifosfonatos tienen mecanismos de acción significativamente diferentes (*Tabla 3.13*). La farmacocinética del Denosumab es más favorable para el tratamiento de la ONM que la de los bisfosfonatos, por

la ventaja de tener una vida media relativamente corta comparada con la de los bisfosfonatos. <sup>61</sup>

**Tabla 3.13**

Mecanismo de acción, bisfosfonatos vs Denosumab

| <b>Bisfosfonatos</b>  | <b>Denosumab</b>   |
|---|--|
| <p>La capacidad antirresortiva de los BFF provoca una supresión excesiva del remodelado que deriva en micro fracturas, apoptosis osteocitaria y necrosis de la matriz; además de un efecto antiangiogénico que reduce el EGF (factor de crecimiento endotelial. <sup>46</sup></p> | <p>El Denosumab inhibe la unión ligando del receptor activador del factor nuclear (kappa beta) ligando (RANKL) en la membrana celular de los osteoblastos a su receptor activador del factor nuclear (kappa beta) (RANK) en las membranas celulares de los osteoclastos y las células precursoras de osteoblastos.</p> |
| <p>Induce a los osteoblastos a secretar un inhibidor de la secreción ósea mediada por osteoclastos inhibiendo la reabsorción ósea. <sup>40</sup></p>  | <p>Farmacológicamente le denosumab imita la función de la molécula endógena osteoprotegerina (OPG). <sup>61</sup></p>  |

#### **IV. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

La osteonecrosis maxilar (ONM) es una consecuencia conocida y asociada principalmente a la administración de bisfosfonatos no así a los anticuerpos monoclonales. Los pacientes con mieloma múltiple tienen alta probabilidad de recibir alguno de estos dos tipos de medicamentos.

## **V. JUSTIFICACIÓN**

El presente análisis descriptivo permitirá evaluar la incidencia de la ONM en los pacientes con mieloma múltiple en el INCMNSZ; determinar si la osteoporosis aumenta en estos pacientes las probabilidades de presentar ONM; así como informar los posibles efectos secundarios a nivel bucal que provocan los bisfosfonatos y anticuerpos monoclonales; generar nuevas líneas de investigación relacionadas a este tema.

## VI. HIPÓTESIS

H1 Los pacientes bajo tratamiento de bisfosfonatos o anticuerpos monoclonales presentarán osteonecrosis maxilar

H2 La dosis y vía de administración de bisfosfonatos y anticuerpos monoclonales está relacionada con la presencia de osteonecrosis maxilar en los pacientes con mieloma múltiple

H3 La presencia de osteoporosis en los pacientes con mieloma múltiple y su tratamiento con bisfosfonatos vs anticuerpos monoclonales incide sobre la presentación de osteonecrosis maxilar

H1 nula El tratamiento con bisfosfonatos o anticuerpos monoclonales no están asociados con osteonecrosis maxilar

H2 nula La dosis y vía de administración de bisfosfonatos y anticuerpos monoclonales no está relacionada con la presencia de osteonecrosis maxilar en los pacientes con mieloma múltiple.

H3 nula La presencia de osteoporosis en los pacientes con mieloma múltiple y su tratamiento con bisfosfonatos vs anticuerpos monoclonales no incide sobre la presentación de osteonecrosis maxilar

H1 alternativa El género del paciente está relacionado a la presencia de osteonecrosis en pacientes con mieloma múltiple.

H2 alternativa La edad es un factor para la presencia de osteonecrosis en pacientes con mieloma múltiple.

H3 alternativa El tratamiento con esteroides en pacientes con mieloma múltiple infiere a la presencia de osteonecrosis maxilar.

H4 alternativa Las enfermedades autoinmunes y sus respectivos tratamientos están relacionadas con la presencia de osteonecrosis



## **VII. OBJETIVOS:**

### **7.1 Objetivo general**

Determinar la incidencia de osteonecrosis maxilar-mandibular asociada a medicamentos (bisfosfonatos y anticuerpos monoclonales) usados en el tratamiento del Mieloma Múltiple en pacientes del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

### **7.2 Objetivos específicos**

Comprobar la asociación entre el tratamiento con bisfosfonatos y anticuerpos monoclonales de la osteoporosis en pacientes con mieloma múltiple con la incidencia de osteonecrosis maxilar.

Identificar los medicamentos antirresortivos más asociados con la presencia de osteonecrosis maxilar.

## VIII. MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño del estudio

Análisis descriptivo

Se revisaron expedientes médicos de pacientes con diagnóstico de mieloma múltiple en el periodo comprendido de 2016 a 2017 dentro del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

- Población de estudio: pacientes del INCMNSZ con diagnóstico principal o asociado de mieloma múltiple con o sin osteoporosis como diagnóstico principal o asociado.
- Criterios de inclusión: pacientes con diagnóstico de mieloma múltiple, estar bajo tratamiento en el INCMNSZ en el periodo de tiempo de 2016-2017, edad entre 18 y 85 años, género indistinto, diagnóstico principal o secundario de osteoporosis.
- Criterios de exclusión: pacientes con número institucional repetido\*, mayores de 85 años y pacientes fallecidos

\*Se entiende como número institucional repetido cuando por la cantidad de enfermedades o tratamientos recibidos el paciente es registrado más de una vez en el sistema del INCMNSZ.

Se obtuvo una base de datos proporcionada por el Departamento de Estadística del INCMNSZ y aprobada por el comité de ética con los siguientes datos: número institucional del paciente, grupo etario, género, diagnóstico principal representado con la Clasificación Internacional de Enfermedades *CIE-10*<sup>67</sup>, diagnósticos asociados representados con la CIE-10 y defunción.

La CIE-10 para mieloma múltiple es C90 y para osteoporosis M81<sup>67</sup>

Los elementos en cada lista son:

- Mieloma múltiple: 256
- Osteoporosis: 475

De estos elementos se excluyen los números institucionales repetidos:

- Mieloma múltiple: 110
- Osteoporosis: 393

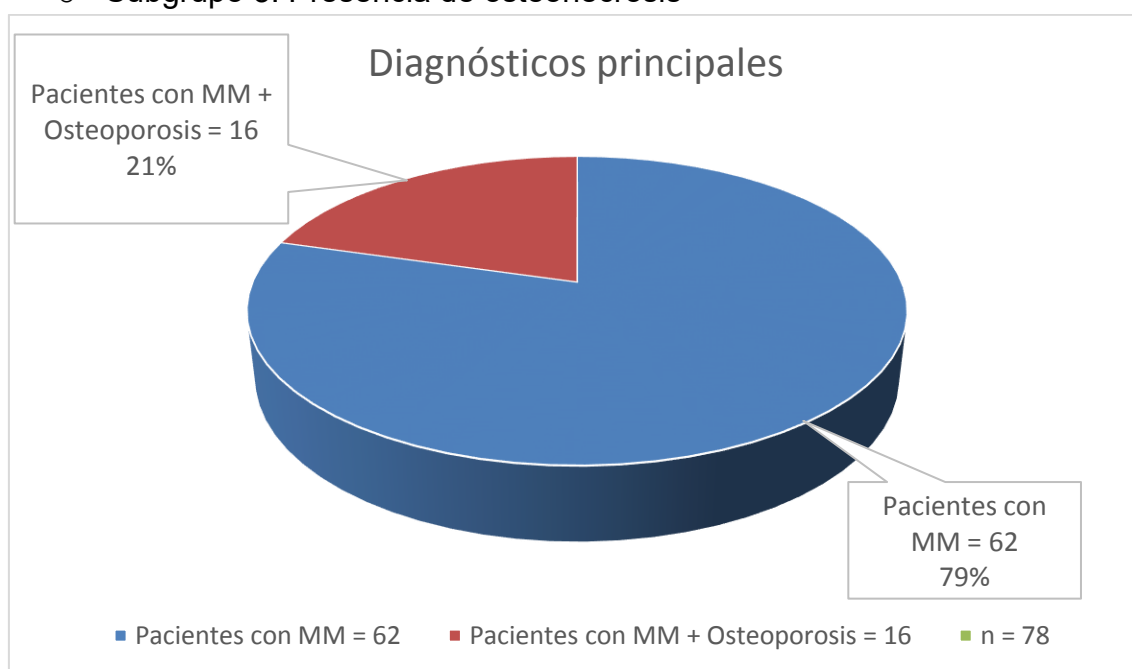
En el grupo de osteoporosis se buscaron coincidencias de diagnóstico secundario para mieloma múltiple, se incluyeron 8 sujetos que representan los pacientes con las dos enfermedades.

En el grupo de mieloma múltiple se excluyeron 31 pacientes fallecidos de los cuales 1 correspondía a los pacientes con ambas enfermedades y 1 paciente mayor de 85 años:

- N= 78 elementos

Constituida la población, se dividieron en 2 grupos y 3 subgrupos:

- Grupo 1: Pacientes con Mieloma Múltiple
- Grupo 2: Pacientes con Mieloma Múltiple + Osteoporosis
  - Subgrupo 1: Tratamiento con BFF
  - Subgrupo 2: Tratamiento con Ac Mc
  - Subgrupo 3: Presencia de osteonecrosis

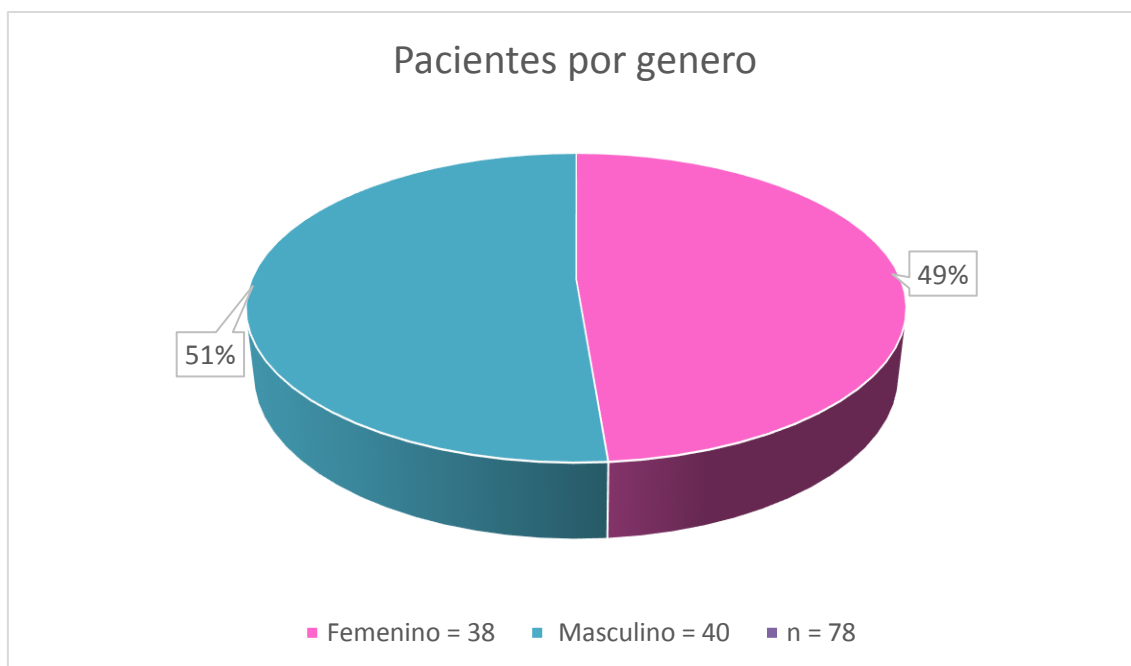


Se hizo una revisión de cada expediente médico en formato físico o electrónico en la plataforma *ehCOS clinic®*, software de historia clínica electrónica utilizado por el INCMNSZ.

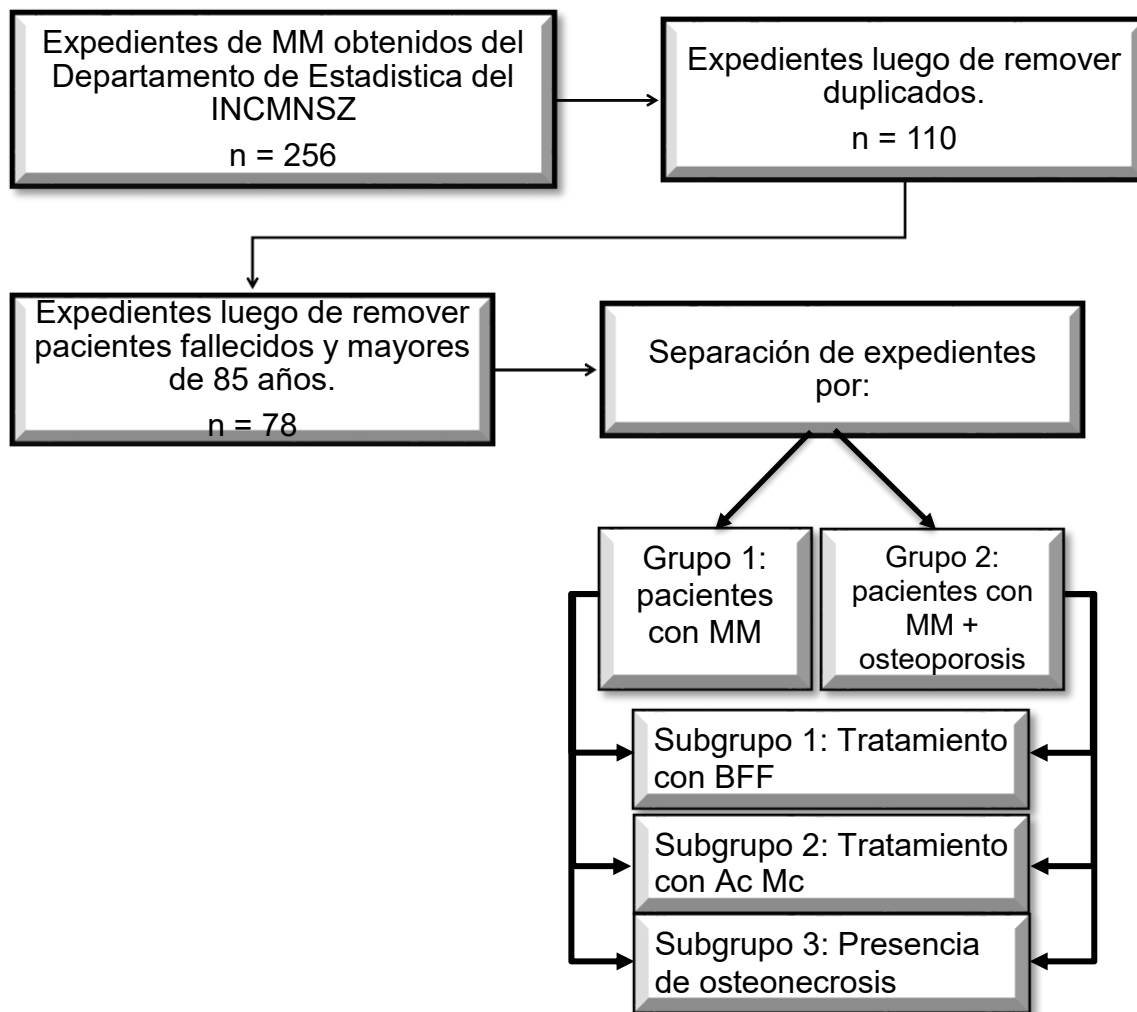
Con el expediente médico se obtuvo la siguiente información:

Terapéutica empleada para diagnóstico principal, terapéutica empleada para diagnósticos asociados, notas médicas relacionadas con la presencia de osteonecrosis maxilar y valoraciones por parte del servicio de estomatología del INCMNSZ. Una vez obtenida la información se elaboró una base de datos *ex profeso* para realizar el análisis descriptivo, separando a los pacientes por edad, género, tratamiento recibido para MM, presencia de osteoporosis y presencia de osteonecrosis. Buscando obtener posibles asociaciones entre las variables.

*Esquema 1*



**Esquema 1 Población de estudio**

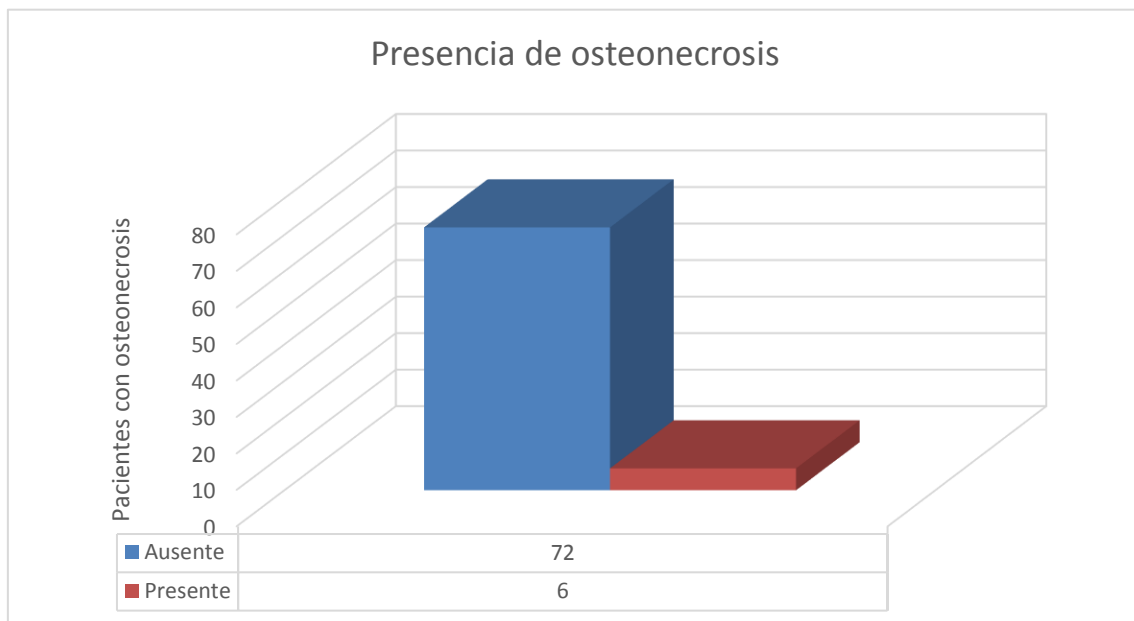
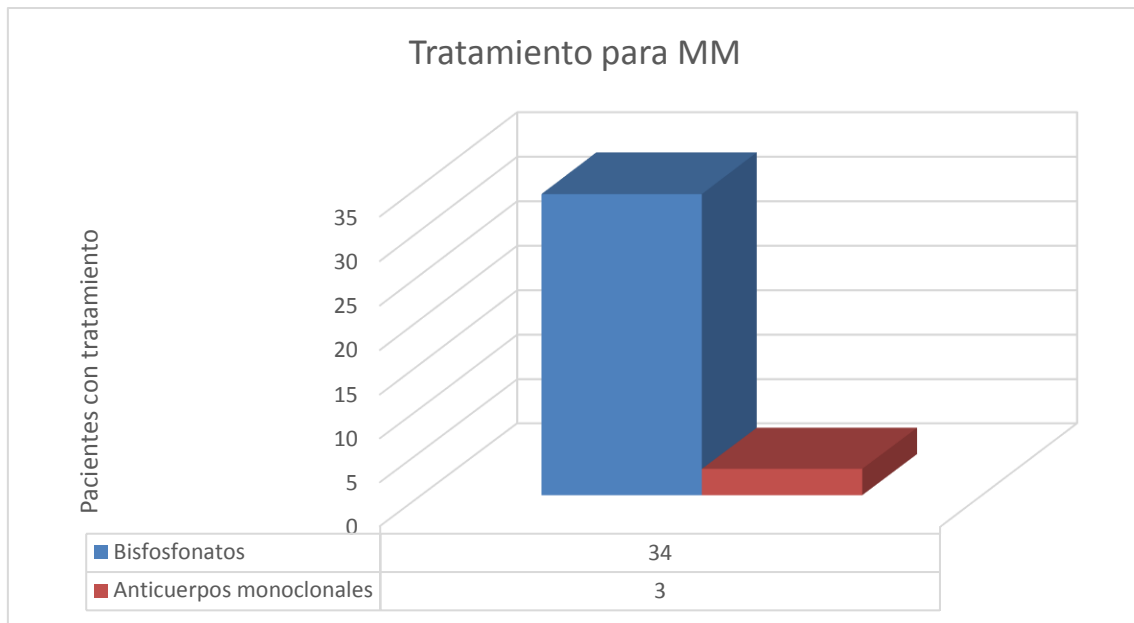


Categorización de variables. *Tabla 8.1*

**Tabla 8.1**

Categorización de datos

| Variable                                 | Valor    |         |
|--|----------|---------|
|  | Presente | Ausente |
| Grupo 1: Pacientes con MM                | -        | -       |
| Grupo 2: pacientes con MM + osteoporosis | 1        | 0       |
| Subgrupo 1: Tratamiento con BFF          | 1        | 0       |
| Subgrupo 2: Tratamiento con Ac Mc        | 1        | 0       |
| Subgrupo 3: Presencia de osteonecrosis   | 1        | 0       |



Se utilizará el software Stata® versión 15.1 para realizar los siguientes análisis:

- Prueba exacta de Fisher para variables categóricas
- Prueba T de student para comparar medias entre grupos
- Análisis bivariado de regresión de Poisson para explorar la asociación entre cada una de las variables independientes con relación a la presencia de osteonecrosis.
- Análisis Multivariante de regresión de Poisson Robusta para explorar la asociación de las todas las variables independientes al mismo tiempo con relación a la presencia de osteonecrosis

## IX. RESULTADOS

Prueba exacta de Fisher para analizar dos variables categóricas, basado en evaluar la probabilidad asociada a cada una de las tablas 2x2 obtenidas.

La base incluyó un total de 78 pacientes, de los cuales el 48.72% (n=38) pertenecían al género femenino y 51.28% (n=40) al masculino, pero existió un predominio del género femenino sobre el masculino en cuanto a la presencia de la osteonecrosis. El 13.1% (n=5) de mujeres presentó osteonecrosis contrario al 2.5% (n=1) por parte de los hombres donde sí se marca una diferencia que no resulta ser estadísticamente significativa ( $p = 0.104$ ). (*Tabla 9.1*)

**Tabla 9.1** Género vs Osteonecrosis

| Género    | Osteonecrosis |          | Total   |
|-----------|---------------|----------|---------|
|           | Ausente       | Presente |         |
| Femenino  | 33            | 5        | 38      |
|           | 86.84%        | 13.16%   | 100.00% |
| Masculino | 39            | 1        | 40      |
|           | 97.50%        | 2.50%    | 100.00% |
| Total     | 72            | 6        | 78      |
|           | 92.31%        | 7.69%    | 100.00% |
|           | 100.00%       | 100.00%  | 100.00% |

*Prueba exacta de Fisher = 0.104*

Del total de la muestra el 20.5% (n=16) eran pacientes con el diagnóstico de MM y osteoporosis, de ellos el 18.7% (n= 3) presentaron osteonecrosis. una diferencia que no es estadísticamente significativa ( $p=0.097$ ). (*Tabla 9.2*)

**Tabla 9.2 Osteoporosis vs Osteonecrosis**

| <i>Pacientes con MM<br/>+ Osteoporosis</i> | Osteonecrosis |          | Total   |
|--|---------------|----------|---------|
|  | Ausente       | Presente |         |
| <i>Ausente</i>                             | 59            | 3        | 62      |
|  | 95.15%        | 4.84%    | 100.00% |
| <i>Presente</i>                            | 13            | 3        | 16      |
|  | 81.94%        | 18.75%   | 100.00% |
| <i>Total</i>                               | 72            | 6        | 78      |
|  | 92.31%        | 7.69%    | 100.00% |
|  | 100.00%       | 100.00%  | 100.00% |

*Prueba exacta de Fisher = 0.097*

En cuanto a los fármacos:

El 43.5% (n=34) de pacientes tuvieron un tratamiento con bisfosfonatos, el 17.6% (n=6) presentó osteonecrosis, que equivale al 100% de los pacientes que presentaron osteonecrosis en el estudio, un valor estadísticamente significativo (p= 0.005). (*Tabla 9.3*)

3.8% (n=3) del total de pacientes estuvo bajo tratamiento con anticuerpos monoclonales, de ellos 66.6% (n=2) presentaron osteonecrosis y son los pacientes que tomaron Daratumumab que resulta ser estadísticamente significativo (p= 0.005). (*Tabla 9.4 y Tabla 9.5*)

**Tabla 9.3 Bisfosfonatos vs Osteonecrosis**

| <i>Uso de<br/>bisfosfonatos</i> | Osteonecrosis |          | Total   |
|---------------------------------|---------------|----------|---------|
|                                 | Ausente       | Presente |         |
| <i>No administrado</i>          | 44            | 0        | 44      |
|                                 | 100.00%       | 0.00%    | 100.00% |
| <i>Administrado</i>             | 28            | 6        | 34      |
|                                 | 82.35%        | 17.65%   | 100.00% |
| <i>Total</i>                    | 72            | 6        | 78      |
|                                 | 92.31%        | 7.69%    | 100.00% |
|                                 | 100.00%       | 100.00%  | 100.00% |

*Prueba exacta de Fisher = 0.005*



**Tabla 9.4** Anticuerpos monoclonales vs Osteonecrosis

| Uso de anticuerpos monoclonales | Osteonecrosis |          | Total   |
|---------------------------------|---------------|----------|---------|
|                                 | Ausente       | Presente |         |
| No administrado                 | 71            | 4        | 75      |
|                                 | 94.67%        | 5.33%    | 100.00% |
| Administrado                    | 1             | 2        | 3       |
|                                 | 33.33%        | 66.67%   | 100.00% |
| Total                           | 72            | 6        | 78      |
|                                 | 92.31%        | 7.69%    | 100.00% |
|                                 | 100.00%       | 100.00%  | 100.00% |

Prueba exacta de Fisher = 0.014

**Tabla 9.5** Daratumumab vs osteonecrosis

| Anticuerpos monoclonales | Osteonecrosis |          | Total   |
|--------------------------|---------------|----------|---------|
|                          | Ausente       | Presente |         |
| Sin Daratumumab          | 72            | 4        | 38      |
|                          | 94.74%        | 5.26%    | 100.00% |
| Daratumumab              | 0             | 2        | 2       |
|                          | 0.00%         | 100,00%  | 100.00% |
| Total                    | 72            | 6        | 78      |
|                          | 92.31%        | 7.69%    | 100.00% |
|                          | 100.00%       | 100.00%  | 100.00% |

Prueba exacta de Fisher = 0.005

Con la prueba t de Student se comparó la edad media entre el grupo de pacientes que presentó osteonecrosis y el que no presentó.

La edad media general fue de 61.1 años; los pacientes que presentaron osteonecrosis obtuvieron una edad media de 66 años y los pacientes que no presentaron osteonecrosis 60.875 años, con una diferencia promedio de 5.125 años que no es estadísticamente significativa ( $p=0.313$ ). (Tabla 9.6)

**Tabla 9.6 Edad media**

| Group       | Obs | Mean     | Std. Err. | Std. Dev | [95% Conf. Interval] |          |
|-------------|-----|----------|-----------|----------|----------------------|----------|
| Ausente     | 72  | 60.875   | 1.420829  | 12.05613 | 58.04195             | 63.70805 |
| Presente    | 6   | 66       | 3.660601  | 9.966605 | 56.59013             | 75.40987 |
| Combined    | 78  | 61.26923 | 1.345145  | 11.88    | 58.5907              | 63.94776 |
| Diff        |     | -5.125   | 5.047008  |          | -15.17699            | 4.926988 |
| $p = 0.313$ |     |          |           |          |                      |          |

El análisis bivariado de regresión de Poisson Robusta se realizó para explorar la asociación entre cada una de las variables independientes con relación a la presencia de osteonecrosis. Con un intervalo de confianza de 95%  $p > .050$

Consiguiendo: valores no estadísticamente significativos para la edad (IC95% .983 – 1.09; P= 0.178); género (IC 95% .022 – 1.573; P= 0.124) y osteoporosis (IC95% .853 – 17.588; P=0.079). (Tablas 9.7)

Se obtuvieron valores estadísticamente significativos para los anticuerpos monoclonales (IC 95% 3.571 – 43.751; P= 0.000) y para el uso de Daratumumab (IC 95% 7.274 – 49.623; P= 0.000). en el caso del uso de bisfosfonatos (IC 95% 1.19e+07 – 5.31e+07; p= 0.000). (Tablas 9.7)

**Tablas 9.7 Análisis bivariado de regresión de Poisson Robusta**

| <b>Osteonecrosis</b> | Robust   |           |       |       |                      |
|----------------------|----------|-----------|-------|-------|----------------------|
|                      | IRR      | Std. Err. | z     | P> z  | [95% Conf. Interval] |
| Edad                 | 1.036853 | .0278326  | 1.35  | 0.178 | .9837123 1.092864    |
| _cons                | .0076746 | .0139638  | -2.68 | 0.007 | .0002169 .2715176    |

| <b>Osteonecrosis</b> | Robust   |           |       |       |                      |
|----------------------|----------|-----------|-------|-------|----------------------|
|                      | IRR      | Std. Err. | z     | P> z  | [95% Conf. Interval] |
| Género               | .19      | .2049537  | -1.54 | 0.124 | .0229382 1.573795    |
| _cons                | .6925208 | .9006556  | -0.28 | 0.778 | .0541259 8.860539    |

| <b>Osteonecrosis</b> | Robust   |           |       |       |                      |
|----------------------|----------|-----------|-------|-------|----------------------|
|                      | IRR      | Std. Err. | z     | P> z  | [95% Conf. Interval] |
| Osteoporosis         | 3.874999 | 2.990722  | 1.76  | 0.079 | .8537186 17.58849    |
| _cons                | .0483871 | .0274284  | -5.34 | 0.000 | .0159302 .1469728    |

| <b>Osteonecrosis</b> | Robust   |           |         |       |                      |          |
|----------------------|----------|-----------|---------|-------|----------------------|----------|
|                      | IRR      | Std. Err. | z       | P> z  | [95% Conf. Interval] |          |
| <i>Bisfosfonatos</i> | 2.52e+07 | 9593037   | 44.74   | 0.000 | 1.19e+07             | 5.31e+07 |
| <i>_cons</i>         | 7.013-09 | 5.45e-10  | -241.56 | 0.000 | 6.02e-09             | 8.16e-09 |

| <b>Osteonecrosis</b> | Robust   |           |       |       |                      |          |
|----------------------|----------|-----------|-------|-------|----------------------|----------|
|                      | IRR      | Std. Err. | z     | P> z  | [95% Conf. Interval] |          |
| <i>Ac Mc</i>         | 12.5     | 7.989949  | 3.95  | 0.000 | 3.571293             | 43.75166 |
| <i>_cons</i>         | .0533333 | .0261137  | -5.99 | 0.000 | .0204278             | .1393435 |

| <b>Osteonecrosis</b> | Robust   |           |       |       |                      |          |
|----------------------|----------|-----------|-------|-------|----------------------|----------|
|                      | IRR      | Std. Err. | z     | P> z  | [95% Conf. Interval] |          |
| <i>Daratumumab</i>   | 19       | 9.306472  | 6.01  | 0.000 | 7.274834             | 49.62315 |
| <i>_cons</i>         | .0526316 | .0257797  | -6.01 | 0.000 | .0201519             | .1374602 |

Al realizar el análisis multivariante de regresión de Poisson Robusta para explorar la asociación de todas las variables independientes al mismo tiempo con relación a la presencia de osteonecrosis, se analizaron 5 variables (género, diagnóstico de osteoporosis, bisfosfonatos, AcMc y edad) de las cuales dos no obtuvieron valores estadísticamente significativos: género (IC95% 0.031 – 2.91; P=0.301) y edad (IC95% .063 – 3.855; P= 0.501); tres variables obtuvieron valores estadísticamente significativos: diagnóstico de osteoporosis (IC 95% 2.377 – 42.092; P=0.002), uso de anticuerpos monoclonales (IC 95% 5.599 – 92.288; P=0.000) y el uso de bisfosfonatos que obtuvo valores no interpretables pero que aun así resultan estadísticamente significativos ya que de todos los pacientes que tuvieron osteonecrosis, todos tuvieron tratamiento con bisfosfonatos (IC 95% 5.02e+07 – 3.32e+08; P=0.000). (Tabla 9.8)

**Tabla 9.8** Análisis multivariante de regresión de Poisson Robusta

| <i>Osteonecrosis</i> | <b>Robust</b> |           |       |       |                      |          |
|----------------------|---------------|-----------|-------|-------|----------------------|----------|
|                      | IRR           | Std. Err. | z     | P> z  | [95% Conf. Interval] |          |
| <i>Género</i>        | .3015744      | .3492043  | -1.04 | 0.301 | .0311714             | 2.917647 |
| <i>Osteoporosis</i>  | 10.00432      | 7.334152  | 3.14  | 0.002 | 2.377787             | 42.09225 |
| <i>Bisfosfonatos</i> | 1.29e+08      | 6.22e+07  | 38.75 | 0.000 | 5.02e+07             | 3.32e+08 |
| <i>Ac Mc</i>         | 22.7334       | 16.25105  | 4.37  | 0.000 | 5.599894             | 92.28876 |
| <i>Edad</i>          | .4936942      | .5177146  | -0.67 | 0.501 | .0632181             | 3.855443 |
| <i>_cons</i>         | 2.29e-09      | 4.63e-09  | -9.83 | 0.000 | 4.34e-11             | 1.21e-07 |

## X. DISCUSIÓN

Los años 70's son el inicio de los bisfosfonatos, se empezaron a utilizar en el tratamiento de la miositis osificante progresiva, enfermedad de Paget y osteoporosis senil, para el año de 1974 Sheppard y cols<sup>68</sup> reportan la utilidad del Etidronato para tratar enfermedades con calcificación anormal y formación ectópica de hueso en pacientes pediátricos.

El Alendronato fue el primer bisfosfonato aprobado por la FDA para el tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica en el año de 1995 mismo año en el que fue aprobado el Pamidronato para el tratamiento de pacientes normocalcémicos con Mieloma Múltiple y en 1996 fue aprobado en aquellos pacientes con lesiones osteolíticas de cáncer de mama metastásico.<sup>69</sup>

Entre los años de 1993 y 1998 se registró un dramático incremento en el uso de bisfosfonatos en los Estados Unidos. La indicación más común era la osteoporosis, pero el uso en la enfermedad ósea osteolítica también creció rápidamente.<sup>69</sup>

Desde el primer reporte asociando el uso de bisfosfonatos con osteonecrosis por Marx y cols.<sup>2</sup> 2003, diversas investigaciones han confirmado la relación, sin esclarecer la relación para el desarrollo del padecimiento.

Ruggiero y cols.<sup>3</sup> en 2004 reportaron de un total de 63 casos: 38% con afectación ósea maxilar (19 unilateral y 5 bilateral) y 60% afectación ósea mandibular (37 unilateral y 3 bilateral). Los diagnósticos oncológicos más comunes fueron mieloma múltiple (44.4%) y cáncer de mama (31.7%) seguidos por cáncer de próstata (4.7%) y cáncer de pulmón (1.5%), leiomiomas uterino (1.5%), plasmocitoma (1.5%) y leucemia (1.5%). El 11.1% de los pacientes con diagnóstico de osteoporosis estaban bajo tratamiento con bisfosfonatos y no tenían antecedentes de enfermedad maligna o exposición a quimioterapia.

Este autor reporta un cuadro clínico similar al de la osteorradionecrosis o necrosis de los maxilares producida por la radioterapia, pero con la característica

de que estos pacientes no habían recibido ningún tratamiento de radioterapia en la zona de cabeza y cuello, y confirmar el uso de bisfosfonatos.

Para el año 2004 el laboratorio *Novartis®*, fabricante de dos importantes BFF: el pamidronato (*Aredia®*) y el ácido zoledrónico (*Zometa®*) hace las primeras advertencias sobre la influencia de los BFF en la osteonecrosis.<sup>45</sup>

Para el año 2006 el Zoledronato intravenoso estaba aprobado por la FDA para el tratamiento de hipercalcemia pero no para el tratamiento preventivo de osteoporosis, aunque ya mostraba resultados de ser un tratamiento efectivo para dicha enfermedad.<sup>70</sup>

En el año 2007 la Asociación Americana de Cirugía Oral y Maxilofacial (AAOMS por sus siglas en inglés) basada en diversos estudios retrospectivos con tamaño de muestras limitadas, establece una incidencia para la ONMRB que varía de 0,8% a 12%.<sup>60</sup>

En este mismo año Escobar López y cols.<sup>40</sup> realizaron una revisión sistemática de 2003 a 2006 de 63 estudios obteniendo un total de 340 casos de pacientes afectados por osteonecrosis asociada a BFF de los cuales presentan como diagnóstico primario: mieloma múltiple (51,2%), cáncer de mama (31,4%), cáncer de próstata (7,1%) y osteoporosis (4,1%). El mieloma múltiple fue el diagnóstico primario más frecuente coincidiendo con Ruggiero y cols.<sup>3</sup> (46,0%) y Bamias y cols.<sup>63</sup> (64,7%).

Campisi y cols.<sup>62</sup> En 2014 reportan una incidencia de osteonecrosis relacionada con BFF que varía de 0% a 27,5% con dosis altas de administración IV de BFF.

Para el año 2015 en México, Reyna y cols.<sup>1</sup> determinan que la osteonecrosis mandibular es un problema raro que puede ocurrir aproximadamente en un 5% de los pacientes que reciben bisfosfonatos intravenosos para el tratamiento de la enfermedad metastásica ósea. Con una incidencia que va del 1 al 18% proveniente de múltiples reportes.

Un año después Padilla Rosas y cols.<sup>5</sup> Reportan una incidencia de osteonecrosis de 0.8 a 12% con los BFF parenterales y entre 0.01 y 0.04% para los de administración oral, coincidiendo con lo reportado por la AAOMS 9 años antes.<sup>60</sup>

De acuerdo a los resultados existe una relación importante (33%) de la presencia de osteonecrosis y la administración del Daratumumab, un anticuerpo monoclonal. Los anticuerpos monoclonales en comparación con los bisfosfonatos no han sido relacionados de la misma manera a la osteonecrosis.

La literatura confirma una relación de la osteonecrosis y los anticuerpos monoclonales, principalmente con Denosumab<sup>61</sup> no así con el Daratumumab.

Saad y cols.<sup>71</sup> en 2012 realizan ensayos para evaluar la eficacia del Denosumab, asociándolo a la osteonecrosis maxilar, obteniendo una incidencia de 1.8% de osteonecrosis, confirman una asociación de osteonecrosis maxilar con el uso adjunto de corticosteroides y doble riesgo con el uso de agentes antiangiogénicos como el Bevacizumab, Ipilimumab, Sunitinib y Talidomida.

Campisi y cols.<sup>62</sup> en 2014 determinaron la incidencia de Osteonecrosis en pacientes bajo tratamiento con Denosumab en 1.7%.

En el año 2015, Khan y cols.<sup>47</sup> determinan en pacientes que recibieron BFF orales para el tratamiento de la osteoporosis una incidencia que varía de 1.04 a 69 por 100,000 pacientes-año; para pacientes con BFF I.V. la incidencia varía de 0 a 90 por 100,000 pacientes-año; y finalmente para pacientes que recibieron Denosumab como tratamiento de osteoporosis la incidencia varía de 0 a 30.2 por 100,000 pacientes-año.

Bagan y cols.<sup>72</sup> en un estudio retrospectivo entre septiembre del 2005 y diciembre del 2015. El grupo de estudio consistió de 183 pacientes con BRONJ, obteniendo: cáncer de pulmón y mieloma múltiple como las enfermedades más comunes; 47 pacientes fueron tratados con bisfosfonatos debido a osteoporosis; el ácido zoledrónico fue el tratamiento más frecuente (72%), la duración media del tratamiento con bisfosfonatos orales es mayor a los bisfosfonatos intravenosos; el factor local más frecuente de predisposición para el desarrollo de osteonecrosis fue la extracción dental (69,4%); la ubicación más común fue la mandíbula (74,3%); el dolor fue el síntoma documentado con más frecuencia (64,5%), seguido de supuración (48,6%), fistula intraoral (35,5%), inflamación (33,9%) y fístula extraoral (7,7%); la exposición ósea estuvo presente en el 78,1% de los casos.

En cuanto a la incidencia de la osteonecrosis, resulta variable dependiendo de la bibliografía consultada, aunque gran parte de los autores coinciden en el hecho en que la incidencia es más alta en el caso de los pacientes tratados con bisfosfonatos intravenosos por patología neoplásicas y mucho más baja en los pacientes que toman bisfosfonatos orales o que son tratados de osteoporosis principalmente.

En 2013 Kim y cols.<sup>73</sup> realizaron un estudio para determinar biomarcadores en pacientes con osteonecrosis maxilar que recibieron bisfosfonatos, evaluando a un grupo de 37 pacientes con ONMRB y otro grupo control de 37 pacientes con uso de bisfosfonatos mayor a 24 meses sin evidencia de osteonecrosis que fue el grupo control, encontraron niveles de hormona paratiroidea (PTH) significativamente más altos en los pacientes con osteonecrosis que con el grupo control, pero los niveles de osteocalcina (OC), desoxipiridinolina (DPD), telopéptido C-terminal de colágeno 1 (CTX), telopéptidos N-terminales (NTX) y fosfatasa alcalina específica del hueso (BAP) no resultaron significativamente diferentes entre los 2 grupos, concluyeron que no hay pruebas suficientes para la predicción de riesgo de ONMRB basado en biomarcadores óseos y que se necesita investigación adicional.

Zandy y cols.<sup>74</sup> en 2017 evaluaron los efectos de diferentes dosis y duraciones de la terapia con teriparatida en la resolución de la osteonecrosis maxilar en ratas; encontraron una mejora clínica de la osteonecrosis en 72.2%, 61.5% y 40% de los estadios I, II y III respectivamente. En el grupo control la mejora fue de 20,8% en estadio I y ninguna mejora para estadio II y III, estos resultados concluyeron que hubo una mejora con el uso de teriparatida dependiendo de la dosis y no así de la duración del tratamiento.

Mizohata y cols.<sup>75</sup> en 2018 reportan un caso de ONMRM en estadio 2, manifestado con una exposición ósea en el paladar, edema, enrojecimiento y secreción purulenta. Tratado con inyecciones subcutáneas de teriparatida que dieron como resultado a la semana 17 la cobertura completa de la exposición ósea por epitelio y a la semana 42 la desaparición del secuestro óseo. Concluyen que el uso intermitente de la teriparatida es efectivo para optimizar el recambio óseo y favorecer las condiciones para su abordaje quirúrgico.



Liu y cols.<sup>76</sup> en 2018 reportan la literatura relacionada con el uso de agentes anabólicos como teriparatida recombinante (TPTD) y abaloparatida (APTD) para mejorar la densidad ósea y disminuir el riesgo de fractura en pacientes con osteoporosis. Reportan que la TPTD se ha utilizado en varios estudios para tratar la osteonecrosis maxilar, obteniendo en algunos resultados positivos como: menor incidencia de osteonecrosis maxilar, menor presencia y severidad de inflamación, aumento en el recambio óseo, promover la cicatrización ósea y eliminación de tejido óseo necrótico. Concluyen que aún se requieren más estudios para determinar la seguridad y eficacia ya que es muy prematuro para apoyar firmemente el uso de TPTD para resolver y prevenir la osteonecrosis maxilar.

Con base en nuestros resultados se podría considerar a la osteoporosis como un factor de riesgo para presentar osteonecrosis maxilar, esto se debe a los fármacos usados en su tratamiento que al igual que en el mieloma múltiple, está basado en bisfosfonatos y anticuerpos monoclonales. De los 6 pacientes con osteonecrosis 3 padecían osteoporosis.

Pazianas y cols.<sup>77</sup> en 2017 tras una revisión de la literatura que incluyó 11 publicaciones reportando 26 casos de osteonecrosis, concluyen que la prevalencia de los casos de osteonecrosis en pacientes que recibieron bisfosfonatos para el tratamiento de la osteoporosis fue relativamente bajo.

Este fue un motivo para considerar a la osteoporosis como un factor de inclusión para la población de estudio, se esperaba tener varios pacientes con el uso de Denosumab, algo que no ocurrió, ya que de los pacientes con osteoporosis ninguno estaba bajo tratamiento con Denosumab.

Bagan y cols.<sup>72</sup> concluyen que las únicas 2 variables que influyen la posibilidad de exposición ósea necrótica fueron el modo de administración de bisfosfonatos (intravenosos u oral) y la presencia de fistula intraoral ( $p < 0,05$ )

Para este estudio con una población relativamente reducida ( $n=78$ ) se obtuvo una incidencia de 7.69% ( $n=6$ ), coincidiendo en todos los pacientes con osteonecrosis maxilar el uso de bisfosfonatos, lo que sigue colocando a dichos fármacos como una condicionante de la presencia de osteonecrosis.

Algunas limitantes que se presentaron en el estudio: el tamaño de la muestra obtenido; la imposibilidad de hacer algún seguimiento clínico de los pacientes, valoración bucal completa; obtener dosis y administración de los fármacos de interés; no contar con la duración de los tratamientos para las enfermedades de interés; expedientes desactualizados y el corto periodo de tiempo del que se basa la obtención de los expedientes (2016-2017).

Basado en las limitantes presentes en este estudio se puede determinar que el tema es extenso y por ende requiere diversas líneas de investigación que complementen los resultados obtenidos.

Determinar si existen otros factores de riesgo para la osteonecrosis maxilar; el papel que desempeñan las enfermedades sistémicas y sus respectivos tratamientos para la presencia de la osteonecrosis maxilar; determinar una incidencia a nivel nacional de osteonecrosis maxilar; relación entre dosis, vía de administración y tiempo de uso de fármacos con la osteonecrosis maxilar.

## XI. CONCLUSIONES

- A partir de los resultados analizados se determinó que el género mayormente afectado fue el femenino con una relación de 5:1.
- La media en edad de los pacientes que presentaron osteonecrosis es de 66 años  $\pm 9.9$ .
- El 50% de pacientes (n=3) con osteonecrosis tenían osteoporosis aparte de mieloma múltiple.
- Al realizar un análisis bivariado de regresión de Poisson Robusta para explorar la asociación entre osteoporosis con relación a la presencia de osteonecrosis no se obtuvieron valores significativos (IC95% .853 – 17.588; P=0.079), pero al realizar un análisis multivariante de regresión de Poisson Robusta para explorar la asociación de las todas las variables independientes al mismo tiempo con relación a la presencia de osteonecrosis, la osteoporosis obtuvo valores significativos (IC 95% 2.377 – 42.092; P=0.002), concluyendo que esto se debe a que la osteoporosis *per se* no es un factor predisponente para desarrollar osteonecrosis sino el tratamiento que reciben los pacientes con osteoporosis.
- El 17.6% (n=6) de los pacientes con tratamiento de bisfosfonatos presentaron osteonecrosis, los bisfosfonatos estuvieron relacionados en el 100% de los casos de osteonecrosis.
- 100% de los pacientes que tomaron Daratumumab (n=2) presentaron osteonecrosis.
- Se obtuvieron valores significativos (IC 95% 7.274 – 49.623; P= 0.000) para relacionar al Daratumumab con la osteonecrosis, pero por las limitaciones del estudio estos valores no pueden considerarse concluyentes.
- Aun cuando uno de los objetivos del estudio era poder comprobar la asociación de los anticuerpos monoclonales y la osteonecrosis, este no se pudo comprobar del todo por la escasa cantidad de pacientes bajo tratamiento con estos fármacos, principalmente por ser tratamientos nuevos y de alto costo.
- Falta realizar mayor investigación relacionada con los anticuerpos monoclonales y su probable asociación con la osteonecrosis.

## XII. BIBLIOGRAFÍA

1. Reyna JH, Pérez JRA. Papel de los bisfosfonatos en la osteonecrosis mandibular. *Perinatol y Reprod Humana* [Internet]. 2015;29(1):26–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rprh.2014.12.002>
2. Marx R. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic editor. *Journald Oral Maxillofac Surg* [Internet]. 2003;61(9):115–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24548224>
3. Ruggiero SL, Mehrotra B, Rosenberg TJ, Engroff SL. Osteonecrosis of the Jaws Associated with the Use of Bisphosphonates: A Review of 63 Cases. *J Oral Maxillofac Surg*. 2004;62(5):527–34.
4. Pousa X, Limeres J, Diniz-Freitas M, Diz Dios P, Fernández-Feijoo J. Denosumab-related osteonecrosis of the jaw following non-surgical periodontal therapy: A case report. *J Clin Periodontol*. 2018;0–1.
5. Padilla Rosas M, Puebla Mora AG, Roles Gómez C. Osteonecrosis de los maxilares por ingesta de antirresortivos. Revisión de la literatura. *Rev Mex Periodontol*. 2016;Vol. VII(3):93-96.
6. Sigcho, Johana. Rodríguez A. Mieloma multiple: revisión de literatura, a propósito de un caso/ Multiple myeloma: literature review, on the basis of a case. *Salud Humana Rev Académica Investig*. 2017;1-Nº1.:10.
7. Buadi FK, Pandey S, Dispenzieri A, Dingli D, Lacy MQ, Kumar SK, et al. Continued improvement in survival in multiple myeloma: changes in early mortality and outcomes in older patients. *Leukemia* [Internet]. 2013;28(5):1122–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/leu.2013.313>
8. Barquinero J. Células madre hematopoyéticas. *Monogr XXVII Células Madre y Ter Regen*. 2009;59–81.
9. Borja JN, Mancero CM, Bravo RC, Morales RE. Mieloma m. Itiple: aspectos biológicos, clínicos, diagnóstico, tratamiento con nuevos agentes y estidificación. Revisión de dos casos clínicos. *Rev Med*. 2014;18(2):87–94.
10. Pedroza Vázquez A, Zamora Palma A. Utilidad de pruebas de laboratorio en el diagnóstico de mieloma múltiple. *Rev Latinoam Patol Clin Med Lab* [Internet]. 2015;62(1):55–62. Available from:

- www.medigraphic.com/patologiaclinica%0Awww.medigraphic.org.mx
11. Chaudhry AA, Gul M, Gould E, Teng M, Baker K, Matthews R. Utility of positron emission tomography-magnetic resonance imaging in musculoskeletal imaging. *World J Radiol* [Internet]. 2016;8(3):268. Available from: <http://www.wjgnet.com/1949-8470/full/v8/i3/268.htm>
  12. Carillo-mezo R. Valor de la resonancia magnética y del protocolo de cuerpo completo en mieloma múltiple Value of the magnetic resonance and the. 2014;745–54.
  13. Pupo O, Bello M, Pérez R, Vázquez M. Caracterización del mieloma múltiple y de su componente monoclonal durante 14 años en Las Tunas. *Rev Electrónica Dr Zoilo E Mar Vidaurreta*. 2013;38(12).
  14. Mesguich C, Zanotti-Fregonara P, Hindié E. New perspectives offered by nuclear medicine for the imaging and therapy of multiple myeloma. *Theranostics*. 2016;6(2):287–90.
  15. Rajkumar SV. Updated Diagnostic Criteria and Staging System for Multiple Myeloma. *Am Soc Clin Oncol Educ B* [Internet]. 2016;36:e418–23. Available from: <http://meetinglibrary.asco.org/content/159009-176>
  16. Mateos MV, Bladé J, Lahuerta JJ, San-Miguel J. Tratamiento del mieloma múltiple asintomático: recomendaciones del Grupo Español de Mieloma. *Med Clin (Barc)* [Internet]. 2017;148(11):517–23. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.medcli.2017.02.012>
  17. Park YM. Imaging Findings of Plasmacytoma of Both Breasts as a Preceding Manifestation of Multiple Myeloma. *Case Rep Med* [Internet]. 2016;2016. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L608307131%0Ahttp://dx.doi.org/10.1155/2016/6595610%0Ahttp://rug.on.worldcat.org/atoztitles/link/?sid=EMBASE&issn=16879635&id=doi:10.1155%2F2016%2F6595610&atitle=Imaging+Findings+of+>
  18. Moreno-Ramírez H, Villaseñor-Moreno JC, Vázquez-Maldonado AB. Progresión de plasmocitoma óseo a mieloma múltiple y reporte de un caso. *Rev Cuba Investig Biomed*. 2015;34(3):289–97.
  19. Rodríguez-Iagos FA, Sorlí J V. Papel del médico de familia en el diagnóstico concomitante de mieloma y amiloidosis primaria en una misma paciente. *Caso clínico*. 2018;1351–5.

20. Carillo Rivera JA, Gil Romero MG, García Santos ME. Leucemia Linfocítica Crónica / Linfoma Linfocítico de Células Pequeñas. Rev Mex Estomatol Vol 1 No1 Julio - Diciembre 2014. 2014;1(1):2–8.
21. Jaruvongvanich V, Spanuchart I, Charoen P, Kitamura C, Sumida L, Roytman M. An Unusual Cause of Altered Mental Status in Multiple Myeloma: An Extraosseous Manifestation. Hawaii J Med Public Heal. 2016;75(4):109–12.
22. Gorsane I, Barbouch S, Mayara M, Abdelghani K Ben, Goucha R. of Kidney Diseases and Transplantation Original Article Renal Impairment in Multiple Myeloma : A Single Center Experience. 2016;27(3):480–5.
23. Bellotti Mustecic M, Zylberberg I, Stavaru Marinescu B, Muñoz Guerra M, Sastre Pérez J, Gil Diez JL. Diagnóstico de mieloma múltiple a raíz de una lesión osteolítica mandibular. Rev Esp Cir Oral y Maxilofac. 2016;38(4):213–7.
24. Andrade X, Oliveros K, Layedra L, Posligua M, Oliveros J. Tratamiento de primera línea del mieloma múltiple con esquema RVD ( bortezomib , lenalidomida y dexametasona ) en pacientes elegibles y no elegibles para trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos : experiencia de un único centro . Hematología. 2016;20(2):189–96.
25. Peña C, Rojas C, Rojas H. Mieloma múltiple en Chile: pasado, presente y futuro del programa nacional de drogas antineoplásicas (PANDA). Revisión de 1.103 pacientes. Rev Med Chile. 2018;869–75.
26. Antonia D, Despaigne N, Alfonso TM. Bone response to treatment with bisphosphonates , experience in the Climaterium and Osteoporosis Clinic. 2017;28(1):1–10.
27. González-Arellano J, ... RM-V. Prevalencia de osteoporosis y osteopenia en mujeres oriundas de la ciudad de Durango, México, de 50 y más años de edad diagnosticadas por DEXA en antebrazo. Gac Méd Méx. 2007;143(5):365–9.
28. Clark P, Lavielle P, Franco-Marina F, Ramírez E, Salmerón J, Kanis JA, et al. Incidence rates and life-time risk of hip fractures in Mexicans over 50 years of age: A population-based study. Osteoporos Int. 2005;16(12):2025–30.
29. Hermoso de Mendoza M.T. Clasificación de la osteoporosis. Factores de

- riesgo.Clinica. An Sist Sanit Navar [Internet]. 2003;26(3). Available from: <http://scielo.isciii.es/pdf/asisna/v26s3/original3.pdf>
30. Peña-Ríos DH, Cisneros-Dreinhofer FA, De La Peña-Rodríguez MDP, García-Hernández PA, Hernández-Bueno JA, Víctor SJR, et al. Consenso de diagnóstico y tratamiento de la osteoporosis en la mujer posmenopáusica mexicana. *Med Interna Mex*. 2015;31(5):596–610.
  31. Camacho PM, Petak SM, Binkley N, Clarke BL, Harris ST, Hurley DL, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Postmenopausal Osteoporosis — 2016. *Endocr Pract* [Internet]. 2016;22(Supplement 4):1–42. Available from: <http://journals.aace.com/doi/10.4158/EP161435.GL>
  32. Edith Miranda V, Sara Muñoz CH, Paola Paolinelli G, Claudia Astudillo A. Densitometría ósea. *Rev Médica Clínica Las Condes* [Internet]. 2013;24(1):169–73. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0716864013701421>
  33. Medina Orjuela A, Rosero Olarte Ó, Nel Rueda Plata P, Sánchez Escobar F, Chalem Choueka M, González Reyes MÁ, et al. Second Colombian Consensus on the Management of Post-menopausal Osteoporosis: 2017 Update. *Rev Colomb Reumatol*. 2018;25(3):184–210.
  34. Muñoz Torres M, González Macías J, Jódar Gimeno E, Hawkins Carranza F, Guañabens Gay N, Gómez Alonso C, et al. Guías de práctica clínica en la osteoporosis posmenopáusica, glucocorticoidea y del varón. Sociedad Española de Investigación Ósea y del Metabolismo Mineral. *Rev Clínica Española* [Internet]. 2009;208(9):1–24. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rce.2015.08.003>
  35. Overman RA, Borse M, Gourlay ML. Salmon Calcitonin Use and Associated Cancer Risk. *Ann Pharmacother*. 2013;47(12):1675–84.
  36. Bolland MJ, Grey A. Ten years too long: Strontium ranelate, cardiac events, and the European Medicines Agency. *BMJ*. 2016;354(September):1–8.
  37. Nogués X, Martínez-Laguna D. Update on osteoporosis treatment. *Med Clin (Barc)* [Internet]. 2018;150(12):479–86. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.medcli.2017.10.019>

38. Ponte Fernández N, Fresco RE, Aguirre Urizar JM. Bisfosfonatos y patología oral I. Aspectos generales y preventivos. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2006;11(4):226–30.
39. Picardo O, Noemí S, Rey P. Ingesta de bifosfonatos y cirugía oral: ¿es viable? *Fund Juan José Carraro*. 2014;(39):34–7.
40. Escobar López E, López López J, Marques Soares M, Chimenos Küstner E. Osteonecrosis de los maxilares asociada a bifosfonatos: revisión sistemática. *Av Odontoestomatol [Internet]*. 2007;23(2):91–101. Available from: [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0213-12852006000400005](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0213-12852006000400005)
41. Miller PD, Pannacciulli N, Brown JP, Czerwinski E, Nedergaard BS, Bolognese MA, et al. Denosumab or zoledronic acid in postmenopausal women with osteoporosis previously treated with oral bisphosphonates. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(8):3163–70.
42. Bachiller Corral J. Enfermedad de Paget. Actualización en el tratamiento médico. *Acta Reum [Internet]*. 2015;39–50. Available from: <http://imed.pub/ojs/index.php/ar/article/view/1119>
43. Menshawy A, Mattar O, Abdulkarim A, Kasem S, Nasreldin N, Menshawy E, et al. Denosumab versus bisphosphonates in patients with advanced cancers-related bone metastasis: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Support Care Cancer*. 2018;26(4):1029–38.
44. Contte M, Isnardi S, Sieza Y. Enfermedad ósea en el mieloma múltiple. *Hematología [Internet]*. 2010;14(2):29–40. Available from: <http://www.sah.org.ar/revista/numeros/vol14.n2.29-40.pdf>
45. Giribone J, Catagnetto P. Osteonecrosis de los maxilares inducida por bifosfonatos: lo que el odontólogo debe saber hoy: pautas y protocolos. *Odontoestomatología [Internet]*. 2013;15(21):45–58. Available from: <http://www.scielo.edu.uy/pdf/ode/v15n21/v15n21a06.pdf>
46. Arboleya L, Alperi M, Alonso S. Efectos adversos de los bisfosfonatos. *Reumatol Clin [Internet]*. 2011;7(3):189–97. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.reuma.2010.10.005>
47. Khan AA, Morrison A, Hanley DA, Felsenberg D, McCauley LK, O’Ryan F, et al. Diagnosis and management of osteonecrosis of the jaw: A systematic review and international consensus. Vol. 30, *Journal of Bone*



- and Mineral Research. 2015. p. 3–23.
48. Juan A, Contreras J, Dotte A, Cruzat A, Catalán D, Salazar L, et al. Nuevas armas inmunológicas para la medicina del siglo XXI: Terapia biológica basada en el uso de anticuerpos monoclonales de última generación. *Rev Med Chil*. 2003;131(12):1445–53.
  49. Casanova Estruch B. Perfil de seguridad y aspectos prácticos a tener en cuenta en la administración de anticuerpos monoclonales. *Neurología* [Internet]. 2013;28(3):169–78. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.nrl.2011.02.004>
  50. Adams-Sánchez CD, Tobón-García GJ. Terapia con anticuerpos monoclonales en Cardiología y Medicina Interna. *Rev Colomb Cardiol* [Internet]. 2016;23(4):293–300. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rccar.2016.02.003>
  51. García Merino A. Anticuerpos monoclonales. Aspectos básicos. *Neurología*. 2011;26(5):301–6.
  52. Beck A, Wurch T, Bailly C, Corvaia N. Strategies and challenges for the next generation of therapeutic antibodies. *Nat Rev Immunol* [Internet]. 2010;10(5):345–52. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nri2747>
  53. Mascelli MA, Zhou H, Sweet R, Getsy J, Davis HM, Graham M, et al. Molecular, biologic, and pharmacokinetic properties of monoclonal antibodies: Impact of these parameters on early clinical development. *J Clin Pharmacol*. 2007;47(5):553–65.
  54. Dirks NL, Meibohm B. Population pharmacokinetics of therapeutic monoclonal antibodies. *Clin Pharmacokinet*. 2010;49(10):633–59.
  55. Juan Zavala H, Isaura Galero S, Gabriela Rodríguez P JRM. Uso de anticuerpos monoclonales AcM hR-3 en el tratamiento del carcinoma epidermoide. 2016;9(2):95–6.
  56. Serrano CE. Uso terapéutico de los anticuerpos monoclonales: gran avance en la práctica clínica. *MOLEQLA*. 2017;(27):10–2.
  57. Aljohani S, Ehrenfeld M, Kühnisch J, Otto S, Fliefel R, Ihbe J. What is the effect of anti-resorptive drugs (ARDs) on the development of medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ) in osteoporosis patients: A systematic review. *J Cranio-Maxillofacial Surg* [Internet]. 2017;45(9):1493–502. Available from:

- <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcms.2017.05.028>
58. Ruggiero SL, Dodson TB, Fantasia J, Goodday R, Aghaloo T, Mehrotra B, et al. American association of oral and maxillofacial surgeons position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw - 2014 update. *J Oral Maxillofac Surg* [Internet]. 2014;72(10):1938–56. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.joms.2014.04.031>
  59. Alberto C. Tendencias y Costos del Uso de Antiangiogénicos en Colombia. *Rev Soc Colomb Oftalmol*. 2015;48(3):223–31.
  60. AAOMS. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons Position Paper on Biphosphonate-Related Osteonecrosis of Jaws. *J Oral Maxillofac Surg*. 2007;65(3):369–76.
  61. Malan J, Ettinger K, Naumann E, Beirne OR. The relationship of denosumab pharmacology and osteonecrosis of the jaws. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* [Internet]. 2012;114(6):671–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.oooo.2012.08.439>
  62. Campisi G, Fedele S, Fusco V, Pizzo G, Di Fede O, Bedogni A. Epidemiology, clinical manifestations, risk reduction and treatment strategies of jaw osteonecrosis in cancer patients exposed to antiresorptive agents. *Futur Oncol*. 2014;10(2):257–75.
  63. Bamias A, Kastiris E, Bamia C, Mouloupoulos LA, Melakopoulos I, Bozas G, et al. Osteonecrosis of the jaw in cancer after treatment with bisphosphonates: Incidence and risk factors. *J Clin Oncol*. 2005;23(34):8580–7.
  64. Kanis JA, Cooper C, Rizzoli R, Reginster JY. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int*. 2019;30(1):3–44.
  65. Marx RE, Sawatari Y, Fortin M, Broumand V. Bisphosphonate-induced exposed bone (osteonecrosis/osteopetrosis) of the jaws: Risk factors, recognition, prevention, and treatment. *J Oral Maxillofac Surg*. 2005;63(11):1567–75.
  66. Iwasaki R, Niibe K, Nakagawa T, Horie N, Ouchi T. Osteonecrosis of the jaw in patients with dental prostheses being treated with bisphosphonates or denosumab. *J Prosthodont Res*. 2014;59(1):3–5.
  67. Ministerio de Sanidad Servicios Sociales e Igualdad. Manual de

- Codificación CIE-10-ES Diagnósticos. Unidad Técnica Codif CIE-10-ES [Internet]. 2016; Available from: [https://www.msssi.gob.es/estadEstudios/estadisticas/normalizacion/CIE10/UT\\_MANUAL\\_DIAG\\_2016\\_prov1.pdf](https://www.msssi.gob.es/estadEstudios/estadisticas/normalizacion/CIE10/UT_MANUAL_DIAG_2016_prov1.pdf)
68. Sheppard H, Uttley W, Syme J, Belton N. Proceedings: use of diphosphonates in diseases associated with ectopic calcification. *Arch Dis Child.* 1974;49(10):828.
  69. Mundy GR, Yoneda T. Bisphosphonates as Anticancer Drugs. *N Engl J Med.* 1998;6(339):398–400.
  70. Chaiamnuay S, Saag KG. Postmenopausal osteoporosis. What have we learned since the introduction of bisphosphonates? *Rev Endocr Metab Disord.* 2006;7(1–2):101–12.
  71. Saad F, Brown JE, Van Poznak C, Ibrahim T, Stemmer SM, Stopeck AT, 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.* 2012;23(5):1341–7.
  72. Bagan L, Jiménez Y, Leopoldo M, Murillo-Cortes J, Bagan J. Exposed necrotic bone in 183 patients with bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: Associated clinical characteristics. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2017;22(5):e582–5.
  73. Kim J, Kong K, Kim S, Choi S, Cha I, Kim M. Prospective biomarker evaluation in patients with osteonecrosis of the jaw who received bisphosphonates. *Bone* [Internet]. 2013;57(1):201–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bone.2013.08.005>
  74. Zandi M, Dehghan A, Zandipoor N, Amini P, Doulati S. Effect of different doses and durations of teriparatide therapy on resolution of medication-related osteonecrosis of the jaw: A randomized, controlled preclinical study in rats [Internet]. *Journal of Cranio-Maxillo-Facial Surgery. European Association for Cranio-Maxillo-Facial Surgery*; 2017. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jcms.2017.12.027>
  75. Mizohata K, Sano T, Oishi K, Morita S. Successful treatment of MRONJ in the palatal torus with teriparatide. *J Oral Maxillofac Surgery, Med Pathol* [Internet]. 2018;(April):0–1. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ajoms.2018.05.005>

76. Liu Y, Levack AE, Marty E, Or O, Samuels BP, Redko M, et al. Anabolic agents : what is beyond osteoporosis ? *Osteoporos Int.* 2018;
77. Pazianas M, Miller P, Blumentals WA, Bernal M, Kothawala P. A Review of the Literature on Osteonecrosis of the Jaw in Patients with Osteoporosis Treated with Oral Bisphosphonates: Prevalence, Risk Factors, and Clinical Characteristics. *Clin Ther.* 2007;29(8):1548–58.
78. Concepción RS, Cardoso OP. Fractura bilateral del cuello femoral por fatiga Bilateral stress fracture of the femoral neck. 2017;46(1):94–9.