



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO**



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

**MANIFESTACIONES ORALES Y PAUTAS PARA EL
MANEJO ODONTOPEDIÁTRICO EN PACIENTES CON
TRATAMIENTO DE BIFOSFONATOS.**

T E S I N A

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

CIRUJANA DENTISTA

P R E S E N T A:

FRIDA HERNÁNDEZ VALLE

TUTORA: Mtra. BLANCA ESTELA HERNÁNDEZ RAMÍREZ



Universidad Nacional
Autónoma de México

Biblioteca Central

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM



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.

El agradecimiento es parte esencial de una persona de bien y hace que el corazón hable, es por ello que quisiera expresar mi más profundo agradecimiento...

A Dios, por llenarme de bendiciones, darme una familia amorosa y nunca desampararme.

A mis padres: Juan Manuel y María por ser mi mayor ejemplo de fortaleza, amor, perseverancia y sabiduría. Gracias por estar a mi lado y apoyarme en esta travesía. Este logro, también es de ustedes. ¡Lo hicimos!

A mis hermanos Dan y Car, por aguantarme a pesar de todo, por cantar conmigo en el auto y cuidarme siempre. Sé que a veces no expreso mis sentimientos, pero tengan por seguro que los amo inmensamente y siempre estaré a su lado.

A mi luna en el cielo (Goldi y Mary) por ser las mujeres más fuertes que conocí y porque a pesar de que ya no estén físicamente, sé que siempre están cuidando de mí, espero estén orgullosas de la mujer en la que me he convertido.

A Treicy y Jossy por cuidarme, amarme e incluso regañarme cuando es necesario. Gracias por todo lo que hicieron, hacen y harán por mis hermanos y por mí. Gracias por velar por nosotros como si fuéramos sus propios hijos.

Al resto de mi familia, en especial a Emiliano, Ana Lilia, Wendy, Néstor, Indra, Mich y Arturo que siempre han estado conmigo y me han ayudado o dado las palabras de aliento necesarias cuando lo necesito.

A mi tutora, la Dra. Blanca, por tomar este trabajo en sus manos y ayudarme en todo el proceso. No sé qué habría hecho sin su paciencia hacia mí y hacia los bisbis, me niego a escribir la palabra prohibida, pero sé, que sabe, que se lo agradezco enormemente.

Al Dr. José Viales y la Sra. Alba Sosa, por ser de los mejores seres humanos que he tenido la dicha de conocer. Doc, gracias por todo, por su amistad, apoyo, enseñanzas y buenos consejos. Viviré eternamente agradecida y en deuda con usted por las oportunidades que me ha brindado. Sra. Alba, gracias por todas las atenciones y el amor que me tiene a mí y a mi familia. ¡Dios los bendiga hoy y siempre!

A todos los que me faltó mencionar, gracias por ser parte de mi vida e iluminarme día con día.

σ Frida σ

*A la Universidad Autónoma de México, por ser parte de mi vida , por ser mi
segunda casa y por darme la oportunidad de estudiar en sus aulas.*

¡Por mi raza hablará el espíritu!

¡Orgullosamente UNAM!

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN	5
1. ANTECEDENTES HISTÓRICOS DE LOS BIFOSFONATOS	7
2. BIFOSFONATOS	16
2.1 COMPOSICIÓN Y MECANISMO DE ACCIÓN	16
2.2 USO DE BIFOSFONATOS EN PACIENTES PEDIÁTRICOS	22
3. BIFOSFONATOS EN ODONTOPEDIATRÍA	26
3.1 MANIFESTACIONES ORALES EN PACIENTES PEDIÁTRICOS TRATADOS CON BIFOSFONATOS	26
3.2 MANEJO ODONTOPEDIÁTRICO EN PACIENTES TRATADOS CON BIFOSFONATOS	33
CONCLUSIONES	39
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	41

INTRODUCCIÓN

En la actualidad, los bifosfonatos, son la familia de fármacos encargados de inhibir la resorción ósea y se han empleado con éxito en el tratamiento de afecciones óseas en adultos durante las últimas tres décadas. Estos fármacos han dado tan buenos resultados que su incorporación clínica más reciente ha sido para tratar pacientes pediátricos.

Esta reciente incorporación implica que el conocimiento sobre los efectos que podría ejercer por su uso a largo plazo en el esqueleto en crecimiento de los niños aun es escaso, así como las posibles limitaciones que la población pediátrica pudiera presentar. Por lo tanto es preciso detallar aquellos elementos que conforman su empleo en el área médica y cómo impacta en la práctica odontopediátrica.

Dado que en la infancia, además del crecimiento, ocurre el desarrollo de la dentición, es importante para la práctica odontopediátrica conocer si el uso de estos medicamentos puede afectar el desarrollo dental, pues el proceso de reabsorción ósea va de la mano con el proceso de erupción dentaria.

Por lo tanto, el objetivo del presente trabajo es describir como estas sustancias han evolucionado a través del tiempo, el cómo se desarrolla su mecanismo de acción en el cuerpo humano, además de cuáles son los principales padecimientos infantiles tratados con estos fármacos y las posibles manifestaciones y alteraciones que nosotros como cirujanos dentistas podríamos observar en cavidad oral del paciente infantil. Para con ello establecer sugerencias sobre las pautas para el manejo odontopediátrico de estos pacientes.

En el primer capítulo abordaremos los antecedentes históricos de los bifosfonatos y cómo es que han evolucionado a través de los años, de ser sustancias químicas empleadas en la industria para evitar depósitos en chimeneas y tuberías, a ser fármacos utilizados en enfermedades óseas que han dado excelentes resultados mejorando la calidad de vida de sus pacientes.

En el segundo capítulo describiremos la composición molecular de los diferentes tipos de bifosfonatos y el mecanismo de acción dentro del cuerpo humano. Adicionalmente las afecciones por las que el tratamiento con bifosfonatos en la población pediátrica es necesario, así como cuáles son los principales fármacos que han demostrado ser seguros y eficaces para estos pacientes.

Finalmente en el tercer capítulo, se enfoca en describir cuáles son las principales manifestaciones orales y afecciones dentarias que se han observado en pacientes odontopediátricos tratados con bifosfonatos, además de las acciones en las que debemos enfocarnos para su atención en el consultorio dental.

Para finalizar, se expondrán las conclusiones obtenidas sobre el efecto que estos fármacos pudieran presentar durante su mecanismo de acción en el momento de la odontogénesis de la segunda dentición y si existe mayor riesgo de anomalías dentarias cuando se ha administrado este medicamento a edades tempranas.

1. ANTECEDENTES HISTÓRICOS DE LOS BIFOSFONATOS

En la actualidad, estas sustancias son consideradas los fármacos antirresortivos más efectivos, cuya principal aplicación clínica está vinculada en ser inhibidores de la resorción ósea. Este potencial antirresortivo se ve reflejado en su capacidad clínica, cuando se necesita modificar la remodelación ósea. Por esto y otros alcances clínicos, estas sustancias se consideran en guías de práctica clínica y protocolos médicos, como el tratamiento por elección en enfermedades óseas metabólicas tanto en niños como adultos para las que anteriormente no existía un tratamiento eficaz. Por ende, es preciso realizar un recorrido histórico de su evolución, para poder comprender y guiar la atención odontopediátrica para pacientes en tratamiento con bifosfonatos.^{1, 2}

De acuerdo a los datos en la literatura, los bifosfonatos (originalmente llamados difosfonatos) se sintetizaron químicamente y fueron usados de forma industrial por primera vez a principios del siglo XX. Sin embargo, los primeros estudios sobre su aplicación química con fines médicos en pacientes humanos comenzaron hace 40 años.³

A finales del siglo XIX, químicos alemanes, sintetizaron los primeros precursores de los bisfosfonatos, los cuales buscaban evitar que el carbonato de calcio se depositara en las chimeneas, para evitar la acumulación de monóxido de carbono dentro de los hogares.⁴

Con el paso del tiempo, el principal objetivo de estos compuestos en la industria química, era actuar como agentes inhibidores de la corrosión y agentes anti sarro debido a su capacidad para inhibir la formación de depósitos del calcio en varias superficies, llegando al punto de ser usados como agentes capaces de unirse a otras sustancias para volverlas más

solubles en la industria textil, fertilizante y petrolera, además de muchos otros procesos industriales.^{3, 5} (Figura 1)

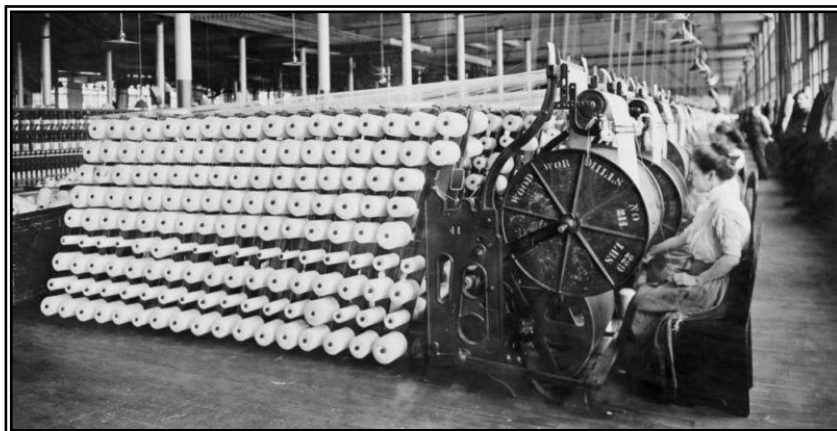


Figura 1. Industria textil S. XX, una de las pioneras el uso de los difosfonatos.⁵

Los primeros conocimientos de las características biológicas y farmacodinámicas de los bifosfonatos se obtuvieron en la década de los 60's, cuando el médico alemán Herbert Fleisch, observó de forma casual que la presencia del pirofosfato inorgánico, el cual es un análogo estructural de los bifosfonatos en el plasma y orina humanos, evitaba que el fosfato de calcio se precipitara y dedujo que esta sustancia podría actuar como regulador de la calcificación.^{3, 6} (Figura 2)

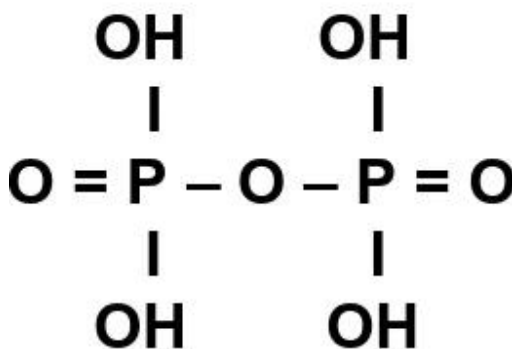


Figura 2. Estructura química del pirofosfato inorgánico.⁶

Sin embargo, el pirofosfato presentaba un gran inconveniente: se hidrolizaba muy rápidamente; por lo que se buscaron sustancias que conservaran las propiedades farmacológicas del pirofosfato y que a su vez fueran más resistentes a la hidrólisis enzimática, estableciendo así las bases para la investigación y desarrollo de la aplicación de los bisfosfonatos en la atención médica para tratar enfermedades óseas.^{4,7}

Por consiguiente, los primeros estudios sobre los efectos biológicos de los bifosfonatos comenzaron a publicarse en 1966, gracias a estos primeros estudios, la comunidad científica estableció la introducción del uso de estas sustancias en la era clínica a partir de 1969. Durante ese tiempo, aparecieron las primeras publicaciones de mayor aporte científico sobre los efectos biológicos de dos bisfosfonatos: el etidronato y el clodronato, los cuales demostraron en un estudio in vitro que interactuaban de manera semejante al fosfato de calcio: inhibiendo la mineralización y la reabsorción ósea animal; estas primeras publicaciones se realizaron en forma de resúmenes.^{1,3}

Uno de los pioneros en realizar trabajos de investigación sobre los efectos biológicos de estas sustancias, fue el químico canadiense Marion Dave Francis, quien inicialmente efectuó diversos estudios en el área de la investigación dental, uno de ellos, se había enfocado en estudiar los efectos que presentaba el etidronato en la inhibición de cristales de calcio asociados a la formación de cálculo dental, para poder usarlo como un agente añadido a las pastas dentales para combatir la placa dentobacteriana; teniendo éxito en sus estudios, demostrando así el potencial de los bifosfonatos para influir en estos procesos como se había demostrado anteriormente con el pirofosfato.⁸

Algunos autores consideran al Dr. Francis, como uno de los pioneros en el uso de bifosfonatos unido a una sustancia radiactiva para detectar actividad ósea metabólica anormal en el estudio de gammagrafía ósea, con la finalidad de detectar cáncer en etapas iniciales. Dichos reactivos, en la actualidad continúan utilizándose para la obtención de imágenes óseas. ^{4, 8, 9} (Figura 3)

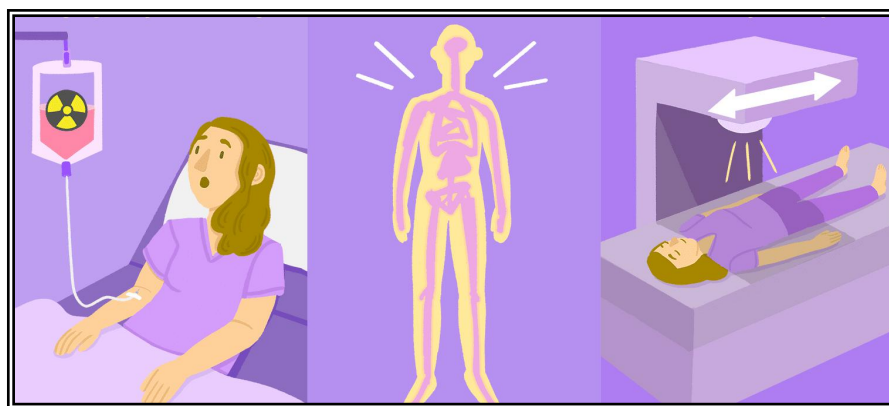


Figura 3. Secuencia para el estudio de gammagrafía. ⁹

La investigación sobre los efectos del etidronato sobre la formación de cálculo dental, ayudó al Dr. Francis a colaborar con el equipo especializado del laboratorio suizo Davos liderado por el Dr. Herbert Fleisch y el bioquímico Graham Russell; quienes analizaron los efectos del etidronato y clodronato sobre la formación y disolución de cristales a nivel arterial, así como su influencia al prevenir la calcificación vascular; además de describir detalladamente como se llevaba a cabo el proceso de resorción ósea en humanos. Este trabajo colaborativo se publicó en dos artículos históricos en la revista Science en 1969. ^{3, 7, 8} (Figura 4)



Figura 4. De izquierda a derecha: Dr Dave Francis, con el Dr Herbert Fleisch y colaboradores. ³

La revista “The Lancet” publicó en ese mismo año la primera aplicación médica exitosa del etidronato realizada por Dr. Andrew Bassett, médico del Centro Médico Columbia-Presbyterian, para inhibir la calcificación extra ósea, en un bebé de 16 meses de edad diagnosticado con Miositis osificante progresiva (ahora llamada Fibrodisplasia osificante progresiva), algo extraordinario para ese tiempo. ^{1,4}

A partir del papel demostrado por el etidronato y el clodronato, promovido por el Dr. Dave Francis en el tratamiento clínico temprano de afecciones óseas, durante la década de 1970, la empresa Procter and Gamble (P&G) finalmente comenzó a comercializar Etidronato como Didronel®; uno de los primeros bisfosfonatos con fines terapéuticos, lo que promovió que P&G se convirtiera en una empresa farmacéutica, que sigue operando hasta el día de hoy. ^{8,10} (Figura 5)



Figura 5. Didronel® (Etidrionato) primer bifosfonato comercializado. ¹⁰

Tras el uso clínico del clodronato y el etironato en las décadas de 1970 y 1980, se estudiaron los bisfosfonatos antirresortivos con mayor potencial de acción. En los resultados, se detectó que los bisfosfonatos que contienen un átomo de nitrógeno primario en su cadena lateral alquilo se vuelven de 10 a 100 veces más potentes que las primeras sustancias sintetizadas que no contenían nitrógeno. ¹

Con el paso del tiempo y a medida que se sintetizaban y estudiaban los bifosfonatos, se hizo evidente que los efectos físico-químicos en el cuerpo humano, eran insuficientes para explicar sus efectos biológicos sobre el mismo y de las acciones celulares que estaban involucradas en el proceso de inhibición de la reabsorción ósea, fue hasta la década de 1990 que se explicaron sus acciones bioquímicas en el organismo. Lo cual ayudó para que algunos bifosfonatos como el pamidronato adquiriera relevancia como una alternativa para tratar la osteoporosis, la hipercalcemia tumoral maligna, las lesiones por mieloma múltiple y las metástasis óseas, comparado con otros tipos de fármacos empleados en ese tiempo para tratar el cáncer. ¹¹

Durante el transcurso de 1998, el médico canadiense Francis H. Glorieux, presenta los resultados de un ensayo experimental, en el cual se

observaba una reducción de la reabsorción ósea, aumento de la densidad ósea y la reducción en la incidencia de fracturas en un grupo de 30 niños de 3 a 16 años de edad con diagnóstico de osteogénesis imperfecta severa, a quienes se les administró pamidronato de forma intravenosa durante 5 años: de octubre de 1992 a diciembre de 1997. Sin duda estos resultados fueron la antesala para su administración distinta a la vía oral. ^{4, 12, 13} (Figura 6)

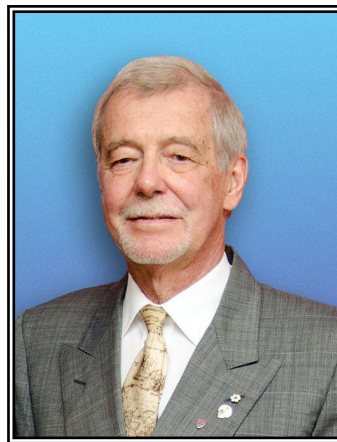


Figura 6. Dr. Francis H. Glorieux, pionero en la administración de bifosfonatos en pacientes pediátricos. ¹³

Hasta ese momento, todos los bifosfonatos que se habían empleado en el área médica habían sido administrados por vía oral (Bifosfonatos de 1a y 2a generación); es hasta el 2001 que la Administración de Medicamentos y Alimentos, conocida como FDA por sus siglas en inglés, aprobó el uso de estos bifosfonatos administrados por vía intravenosa (Bifosfonatos de 3a y 4a generación), la diferencia entre estos medicamentos radica en que contienen una molécula de nitrógeno, la cual se concentra en el tejido óseo, potencializando así su mecanismo de acción. ⁷

El ácido zoledrónico (Bifosfonato de 3^a generación), comenzó a utilizarse en el transcurso del año 2002 como una alternativa en el tratamiento de la enfermedad de Paget; a la par de ser utilizado para inhibir la

reabsorción ósea suprimiendo la actividad de los osteoclastos de la hipercalcemia maligna, causada por algunos tipos de cánceres como los de pulmón, cabeza y cuello, mieloma múltiple, leucemia, riñón, mama y algunos de tipo gastrointestinal.¹⁴

Greenberg y Progely postulan en el 2004, el riesgo en pacientes con prescripción de bisfosfonatos en presentar osteonecrosis de maxilares (ONM), posterior a un procedimiento odontológico en el cual sea necesario la cicatrización del tejido óseo, dicha complicación está relacionada con el tiempo y la concentración del bifosfonato usado para el tratamiento de su condición médica.^{15, 16} (Figura 7)

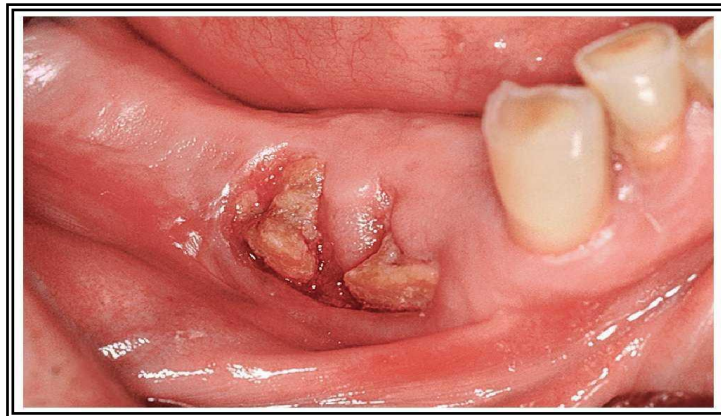


Figura 7. Osteonecrosis de maxilares asociada a bifosfonatos.¹⁶

Con base en los estudios de Greenberg y Progely, el Dr Ruggiero propone en el año 2006 la clasificación de Osteonecrosis de Maxilares asociada al uso de bifosfonatos, la cual fue adoptada por la Asociación Americana de Cirugía Oral y Maxilofacial. En 2007, dicha asociación emitió un protocolo clínico con las recomendaciones a realizar durante los procedimientos odontológicos previos, durante y posteriores al tratamiento.^{4, 7, 15} (Tabla 1)

TABLA 1. CLASIFICACIÓN DE OSTEONECROSIS DE MAXILARES ASOCIADA AL USO DE BIFOSFONATOS SEGÚN RUGGIERO SL (2006)	
ESTADIO	CLASIFICACIÓN
1	Exposición ósea asintomática, sin signos clínicos de inflamación o infección.
2	Exposición ósea con infección, dolor, signos de eritema e inflamación de la mucosa con o sin inflamación.
3	Exposición ósea, infección, dolor e inflamación. Es frecuente que exista una fístula cutánea o fractura patológica.

Tabla 1. Clasificación de osteonecrosis según Ruggiero. ⁵

Gracias a su seguridad clínica, así como sus resultados favorables, actualmente, más de 80 países incluyendo México, Estados Unidos y la Unión Europea han aprobado el uso de los bifosfonatos: zoledronato y pamidronato como tratamiento estándar auxiliar en tumores malignos con metástasis ósea, tanto en población adulta como infantil. Si bien las manifestaciones orales y las pautas para el tratamiento de ambas poblaciones son de interés para el odontólogo; en los siguientes capítulos nos enfocaremos en describir solo las de la población infantil. ^{2, 16}

2. BIFOSFONATOS

Como se describió en el capítulo anterior, los bifosfonatos son fármacos potentes, inhibidores de la reabsorción ósea, por medio de una interacción directa al anular la actividad de las células encargadas de este proceso: los osteoclastos. ¹

Actualmente, estas sustancias se utilizan con más frecuencia en pacientes pediátricos con osteogénesis imperfecta, displasias fibrosas y óseas, desórdenes neuromusculares, osteoporosis ideopática juvenil, osteomielitis multifocal crónica recurrente, trastornos reumatológicos entre otras. Razón por la cual es necesario revisar su farmacología y la relación entre su estructura química y el potencial antirresortivo, así como describir su mecanismo de acción, para poder entender cuando son utilizados como tratamiento y cuáles son las posibles manifestaciones que pudieran presentar en esta población. ²

2.1 COMPOSICIÓN Y MECANISMO DE ACCIÓN

Todos los bifosfonatos comparten una estructura en común: dos grupos fosfato se encuentran unidos a un átomo de carbono (Geminal), el cuál estabiliza a la estructura; los grupos fosfato se unen mediante enlaces fosfo-éter. ^{1, 6} (Figura 8)

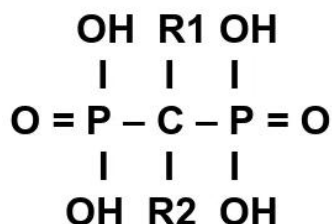


Figura 8. Estructura principal de los bifosfonatos. ⁶

Cuentan con una estructura denominada P-C-P, la cual lo provee de una carga negativa, esto le otorga una fuerte afinidad y selectividad, cualidad característica de estos fármacos para lograr unirse a la hidroxiapatita (HAP), el cual es el principal mineral que constituye el tejido óseo y permite una serie de variaciones en su estructura, lo cual demuestra la gran eficacia y bioseguridad que poseen como medicamentos. Además le otorga resistencia a la ruptura de enlaces provocada por hidrólisis enzimática en condiciones ácidas o provocadas.⁷

Sin embargo, las propiedades biológicas de estos fármacos, están determinadas por dos enlaces covalentes unidos al átomo de carbono; dichos enlaces se denominan; cadenas laterales o R1 y R2, las cuales pueden estar constituidas por átomos de Carbono (C), Oxígeno (O), Azufre (S) o Nitrógeno (N). Lo que define las diferencias estructurales entre un bifosfonato y otro.^{1, 4, 7} (Figura 9)

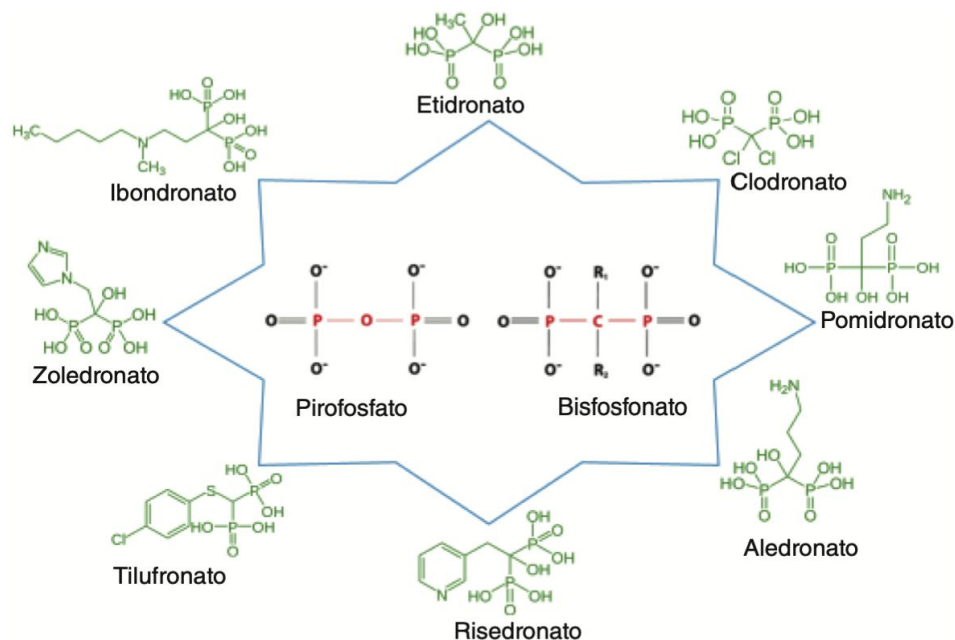


Figura 9. Diferencias estructurales entre los diferentes tipos de bifosfonatos.⁴

Aún cuando los bifosfonatos poseen una estructura central y propiedades en común, también presentan diferencias químicas, bioquímicas y farmacológicas como: su afinidad mineral, su poder de inhibición de la enzima farnesil-pirofosfato sintetasa (la cual es clave en la conversión del mevalonato → colesterol) y su capacidad de unión a la hidroxiapatita. Por lo que cada bifosfonato tiene un perfil único en términos de unión de minerales y efectos celulares, el cual ayuda a explicar sus diferencias clínicas, su potencia y sus efectos.³

La cadena R1 determina la afinidad del bifosfonato por la matriz mineral, cuando en ella se encuentra un grupo hidroxilo (-OH) o un grupo amino primario (-NH₂), se ha observado que la afinidad por el calcio aumenta debido a la capacidad de estos grupos para quelar (adherir) a los iones de calcio; en consecuencia de ello, también aumenta la afinidad por el mineral óseo.^{11, 17}

La cadena R2 determina la potencia del fármaco en diferentes grados de magnitud, por lo tanto, demuestra su eficacia como inhibidor de la resorción ósea; si en dicha cadena se encontraba la presencia de un grupo amino (-NH) o un compuesto nitrogenado, el potencial antirresortivo aumentaba significativamente a diferencia de los que contenían una amina primaria.^{3, 11, 17}

Debido a las diferencias estructurales que presentan los bifosfonatos, se ha propuesto la siguiente clasificación, descrita en la Tabla 2:^{1, 7}

CLASIFICACIÓN DE LOS BIFOSFONATOS			
1 ^a Generación	No nitrogenados	Son más capaces de imitar al pirofosfato Al interactuar con los osteoclastos, llegan a ser citotóxicos y alteraran función celular.	Etidronato Clodronato Tiludronato Risedronato
2 ^a Generación 3 ^a Generación	Nitrogenados Nitrogenados	Son más potentes que los de primera generación. Inhiben a la farnesil pirofosfatasa sintasa, La inhibición de esta enzima impide la biosíntesis de compuestos isoprenoides que son necesarios para la prenilación (unión de moléculas hidrofóbicas a una proteína) de proteínas de unión GTP que son esenciales para la señalización intracelular, eventos dentro de los osteoclastos.	Aledronato Ibandronato Zoledronato Pamidronato

Tabla 2. Clasificación de las diferentes generaciones de bifosfonatos. ^{1, 7}

Al ser sustancias no biodegradables, los bifosfonatos son absorbidos, almacenados y excretados por el organismo sin metabolizarse. Su mecanismo de absorción es realizado por difusión pasiva en el estómago y el intestino delgado, ya que son moléculas muy pesadas y de las que no se han identificado transportadores. Su absorción parece mejorar con el ácido etilendiaminotetraacético (EDTA), el cuál produce un efecto atribuido a la quelación del calcio que abre las uniones que comunican las células de la mucosa intestinal. ¹⁷

Aproximadamente de un 50 al 80% del bifosfonato es captado por el hueso, mientras que del 30-50% restante se excreta por medio de la orina sin ser metabolizado. Como todo fármaco, posee una vida media, la cual es de aproximadamente 1 a 2 horas en el plasma, mientras que en el hueso, se puede extender hasta por 10 años. ¹⁸

Para describir de forma simple su mecanismo de acción, podemos decir que los bifosfonatos son inhibidores selectivos de la acción osteoclástica, en el ciclo de remodelado óseo y producen un aumento rápido de la densidad mineral. ⁷

Diversos estudios han demostrado que los bifosfonatos pueden afectar la resorción ósea, en diferentes formas que incluyen efectos sobre el reclutamiento, la diferenciación y la actividad de reabsorción de los osteoclastos y algunos pueden inducir a la apoptosis. ^{1,3}

Su afinidad preferencial y concentración en las superficies minerales en el hueso, los pone en contacto estrecho con los osteoclastos (las células encargadas de reabsorber hueso). Cuando comienza el proceso de resorción ósea, el bifosfonato es captado e interiorizado al osteoclasto por medio de endocitosis. ^{11, 17}

Una vez dentro del osteoclasto, el bifosfonato es capaz de deteriorar o modificar su morfología. Un rasgo morfológico característico observado histológicamente de los osteoclastos tratados con bifosfonatos, es la falta de un borde ondulado (o en forma de cepillo) en la membrana del osteoclasto, esto inhibe su capacidad de adherirse a la superficie del hueso y de producir los protones y enzimas esenciales para llevar a cabo la resorción ósea. ¹⁷

Si observáramos por medio de microscopía electrónica, cuando el bifosfonato es absorbido por el osteoclasto y después de su alteración morfológica en su borde ondulado, contemplaríamos que se desprende de la superficie ósea y se destruye; con la muerte celular se carece de liberación de proteínas inductoras, así como de los factores de crecimiento encargados de estimular a los osteoblastos para la formación de hueso nuevo, inhibiendo de esta manera el ciclo del remodelado óseo.^{3, 19} (Figura 10)

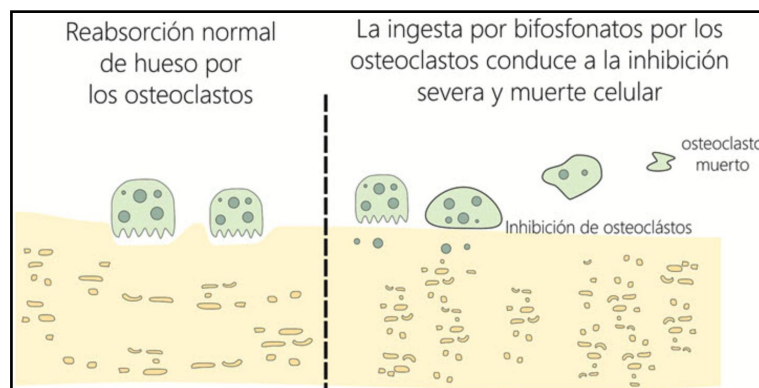


Figura 10. Diferencias estructurales entre un osteoclasto regular y un osteoclasto tratado con bifosfonatos y proceso de apoptosis celular.¹⁹

A pesar de que los bifosfonatos ejercen sus efectos principales sobre los osteoclastos maduros, se ha demostrado que también pueden inhibir la resorción ósea al prevenir la formación de osteoclastos, posiblemente al prevenir la activación de sus precursores. Como una muestra de ello es la inhibición de la regulación en la vía del mevalonato, la cual entre muchas funciones, es la que activa a la proteína GTPAsa.^{4, 7}

Las GTPasa, son proteínas de señalización, que al estar activadas regulan varias propiedades estructurales y procesos importantes para la función de los osteoclastos, como lo son: la morfología, la disposición del citoesqueleto, el tráfico vesicular y el mantenimiento de su membrana. Por ello, la inhibición de esta proteína, por parte de los bifosfonatos conlleva a la

apoptosis celular, deteniendo la resorción ósea y por ende se frena la pérdida ósea; promoviendo un escenario favorecedor en donde se detiene la resorción ósea es clave para impedir una condición ósea patológica.^{7, 11, 17}

2.2 USO DE BIFOSFONATOS EN PACIENTES PEDIÁTRICOS

Como se ha descrito en capítulos anteriores, los bifosfonatos son un grupo de sustancias que se utilizan ampliamente en aquellas condiciones en las cuales se requiera aumentar la masa ósea, mejorar su resistencia y reducir el riesgo de fractura patológica mediante la reducción de la reabsorción ósea; para el tratamiento de afecciones óseas como la osteoporosis, el mieloma múltiple, metástasis esqueléticas e hipercalcemia maligna.²

En el transcurso de la última década, han surgido indicaciones pediátricas para estos fármacos, sin embargo, la principal limitación para el uso libre de estos medicamentos en la población pediátrica (y que genera preocupación), radica en los posibles efectos adversos de estos agentes en el esqueleto en crecimiento. Ya que el esqueleto humano representa un sistema metabólicamente activo, el cual presenta periodos de remodelación continua a lo largo de toda la vida del ser humano; comenzando desde las primeras etapas de la vida fetal y hasta el cierre del cartílago de crecimiento en la edad joven adulta, pero permaneciendo activo durante toda la vida.²⁰

A pesar de la preocupación sobre las posibles alteraciones ocasionadas por el tratamiento con bifosfonatos en el crecimiento de los niños, se ha observado que su aplicación clínica es mayormente diversa y exitosa que en pacientes adultos.²¹

Entre las principales afecciones en las que se emplea el uso de estas sustancias en pacientes pediátricos se encuentran:

⊖ **Defectos estructurales primarios en el colágeno tipo I y otras proteínas estructurales.** Por ejemplo: En la osteogénesis imperfecta o la enfermedad mixta del tejido conectivo.^{2, 22}

⊖ **Displasia fibrosa del hueso.** Síndrome de McCune-Albright.

⊖ **Anomalías óseas consecuencia de una enfermedad sistémica o de su tratamiento,** ejemplo de ello: tratando una enfermedad crónica o inmovilización con esteroides, los cuales conlleven a pérdida ósea.²

⊖ **Anomalía en la matriz ósea,** como el Síndrome de osteoporosis pseudoglioma.²⁰

⊖ **Condiciones con un defecto primario en la mineralización ósea.** Como en el caso de la osteoporosis juvenil ideopática.²¹

⊖ **Hipercalcemia asociada a malignidad.** La cual es una complicación en ciertas neoplasias como: Cáncer de pulmón o el mieloma múltiple.^{2, 21}

⊖ **Trastornos ortopédicos focales,** como la necrosis avascular traumática de la cabeza femoral.²

En todas las afecciones mencionadas, el protocolo con respecto al tratamiento y duración serán variables, pues se determinarán a partir del diagnóstico y la respuesta que se vaya obteniendo con la terapia en el paciente infantil.²³

Entre los fármacos más utilizados en pacientes pediátricos tenemos: pamidronato, el cual tiende a pre-escribirse en una dosis de 9mg/kg. de peso/edad en dosis única espaciada por periodos de 1 a 4 meses. También

tenemos al ácido zoledrónico, cuya dosis suele ser 0.1mg/kg. de peso/edad espaciada en intervalos de 3 a 12 meses. Y por último, el alendronato (cuya administración es vía oral) con una dosis única, para pacientes con peso inferior a 40 kg de 5 mg/día en dosis única o 35 mg/semana y en pacientes con peso superior a 40 kg: 10 mg/día en dosis única o 70 mg/semana. ^{21, 24}

Dentro de las reacciones secundarias presentadas por los pacientes pediátricos posteriormente al culminar el tratamiento se encuentran:

⊖ **Reacción de Fase aguda.** Generalmente solo ocurre con la primera dosis intravenosa, se caracteriza por presentar síntomas similares a los de la gripe como un cuadro febril, mialgias y en algunos casos: cefaleas.

⊖ **Irritación gastrointestinal y esofagitis química.** Se presenta posterior a la ingesta del medicamento, cuando el tratamiento es por vía oral. ²⁰

⊖ **Uveítis transitoria.** Es una inflamación ocular, donde se ve afectada la capa media del tejido de la pared ocular (úvea). Ocurre aproximadamente en el 1% de los niños que reciben terapia con pamidronato. ^{20, 25} (Figura 11)



Figura 11. Uveítis transitoria asociada al uso de pamidronato. ²⁵

Los bifosfonatos en general, han demostrado ser tolerados y seguros en las dosis utilizadas a corto plazo en niños. La mayoría de los pacientes han presentado disminución en el índice de fracturas y aumento de la densidad ósea.²²

Contrariamente y a pesar de la preocupación de los posibles efectos perjudiciales sobre el crecimiento esquelético, los datos que se han observado en el crecimiento y desarrollo de los niños tratados con estas sustancias han reportado una tendencia en el aumento de la estatura de los niños en comparación con los valores previos al tratamiento.^{22, 23}

3. BIFOSFONATOS EN ODONTOPEDIATRÍA

Tal y como se ha detallado en los capítulos previos, el tratamiento con bifosfonatos ha demostrado ser beneficioso para tratar afecciones óseas en niños y adolescentes. Por esta razón estos fármacos han sido empleados con más frecuencia durante la última década en dicha población.²⁰

A causa del “relativamente” poco tiempo en el que han empleado estas sustancias en niños y adolescentes, trae consigo el escaso conocimiento de sus efectos a largo plazo sobre el desarrollo esquelético y dental del humano en crecimiento, por ende dicha indagación sigue en progreso, así como también el proceder odontológico, sobre todo cuando se requieren procedimientos dentales invasivos como extracciones y procedimientos quirúrgicos donde se requiera manipular el hueso.^{2, 21}

Por esta razón, debemos examinar lo que algunos autores han descrito desde su experiencia clínica sobre las manifestaciones orales halladas y las pautas desarrolladas para el tratamiento odontopediátrico de estos pacientes.²

3.1 MANIFESTACIONES ORALES EN PACIENTES PEDIÁTRICOS TRATADOS CON BIFOSFONATOS

El crecimiento craneofacial y el desarrollo dental son dos procesos que interactúan conjuntamente desde el nacimiento hasta aproximadamente los primeros 13 años de vida, periodo en el cual (sin contar los terceros molares), el desarrollo dental ha finalizado y establecido la sustitución de la primera dentición por la segunda dentición.^{26, 27}

Durante el desarrollo dental ocurren varios eventos complejos, en los cuales se encuentran: la diferenciación de las células que formaran la dentina y el esmalte (odontoblastos y ameloblastos), así como la forma y el tamaño de los dientes.²⁸

Tanto el crecimiento craneofacial, como el desarrollo y la erupción dentaria se acompañan de la remodelación del hueso, las interacciones entre el germen dentario y el hueso alveolar que lo rodea se producen con el fin de ofrecer las condiciones necesarias para un correcto desarrollo y erupción.^{26, 27, 29} (Figura 12)

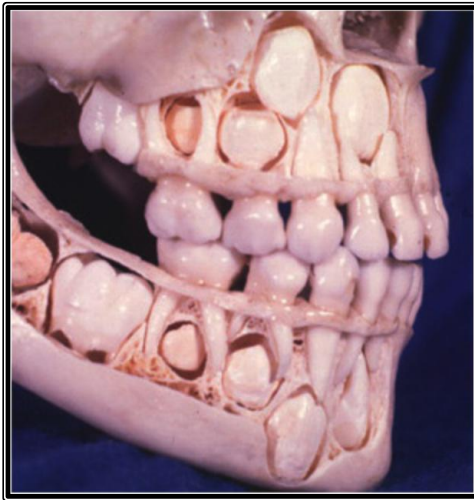


Figura 12. Proceso de erupción dental, segunda dentición.²⁹

Pese a que los bifosfonatos presentan un efecto supresor de la remodelación ósea, se ha observado que mejoran la calidad del hueso en los niños con afecciones óseas, frenando las alteraciones que algunas condiciones sistémicas pudieran ejercer en su sistema esquelético.³⁰

Sin embargo, se han observado ciertas alteraciones en el desarrollo de la dentición, esto se presume es dado por la íntima relación entre el

crecimiento y desarrollo cráneo facial con el desarrollo tanto de la primera como de la segunda dentición.²⁸

De acuerdo con Massler & Schour (1941), la erupción dental es un complejo y largo proceso en el que la corona de un diente en desarrollo se mueve desde la cripta ósea donde inicia su desarrollo, a través del hueso alveolar hasta su posición funcional en la cavidad oral, a lo largo de este movimiento se lleva a cabo el desarrollo y el crecimiento de la raíz del diente. Esto implica que la remodelación ósea, particularmente reabsorción, es un evento clave para este proceso.^{27, 31}

Yamada y Bradaschia teorizan, que se debe considerar el estadio de la formación dental, cuando se inicie la terapia con bifosfonatos, pues se observaran distintos tipos de alteraciones en la formación de los dientes.³²

Yamada propuso, que la hipoplasia del esmalte se presenta por la interacción del fármaco con la secreción de la proteína del esmalte. Por su parte, Bradaschia observó en un estudio como las trabéculas óseas del hueso alveolar, invadieron el folículo dentario y alcanzaron los gérmenes dentarios presionándolos y provocando deformidades en las superficies del esmalte, además, de la falta de formación de raíces. En consecuencia de ello, Bradaschia considero a la inhibición dental como consecuencia de la terapia con bifosfonatos, ya que estos, al interferir con la activación de los osteoclastos, permanecieron en una etapa latente.^{32, 33}

En la mayoría de los estudios clínicos, la edad promedio de los niños al inicio del tratamiento con bifosfonatos, es de 4 años, aunque hay informes de niños que empezaron el tratamiento a las 2 semanas de nacidos, debido a la complejidad y el grado de afectación de la condición sistémica a tratar.³⁴

Derivado de una administración temprana de dichos fármacos, durante los primeros meses o años de vida, debemos considerar que la odontogénesis de los dientes de la segunda dentición, se encuentra en desarrollo durante los primeros 4 años de edad, por lo anterior, se puede comprender que en dicho periodo, existe mayor probabilidad a desarrollar anomalías dentarias y esto se ve reflejado en los estudios que se han realizado sobre los efectos de estos fármacos en la cavidad oral. ^{34, 35}

Dichas anomalías son:

⊖ **Anomalías en el tamaño:** En el estudio, realizado por Malmgren y colaboradores, principalmente reportaron microdoncia, la cual se define como dientes con un tamaño menor a la dimensión habitual. Esta anomalía se presentó en un 55% de los pacientes que formaron parte de los estudios. ^{34, 36} (Figura 13)



Figura 13. Lateral con microdoncia e hipoplasia del esmalte. ³⁶

⊖ **Hipoplasia del esmalte.** Es una formación incompleta o defectuosa del esmalte. Clínicamente se observa el diente con líneas de color blanco mate, además, en casos muy severos se pueden observar cavidades o surcos e incluso variaciones del tono dental en coloraciones amarillo o café. Al ser defectuoso el esmalte dental,

estos dientes poseen un alto riesgo a desarrollar caries dental. ^{34, 37, 38} (Figura 14)



Figura 14. Primer premolar inferior con odontogénesis imperfecta e hipoplasia del esmalte. ³⁴

⊖ **Agnesia dental.** Es la ausencia congénita de uno o más dientes. En los estudios realizados por Malmgren y colaboradores, han reportado un 20% de niños tratados con bifosfonatos, cuya mayor incidencia fue en niños que empezaron su tratamiento antes de los 2 años de edad. ^{34, 35, 38} (Figura 15)



Figura 15. Radiografía panorámica que muestra agnesia dental en un niño medicado con bifosfonatos. ³⁴

Θ**Anomalías en la morfología de los dientes.** Entre 1991 y 2019, en el Hospital Universitario Karolinska (Estocolmo) reportó un 32% de los niños tratados con bifosfonatos, que presentaron anomalías dentarias, principalmente en premolares inferiores e incisivos laterales superiores, tal como Dens Invaginatus la cual es una alteración dentaria que se presenta como consecuencia de la invaginación del órgano del esmalte en la papila dental antes de que ocurra la mineralización. Así como Dens evaginatus: la cual se caracteriza por la presencia de un tubérculo en la superficie oclusal; este consiste en una capa externa de esmalte, un núcleo de dentina y una extensión de tejido pulpar al menos a la mitad de la unión cemento-esmalte hasta la superficie oclusal.^{34, 39} (Figura 16)

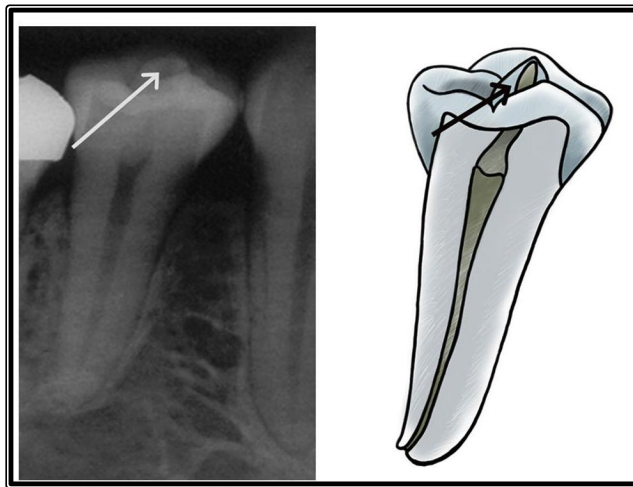


Figura 16. Radiografía de premolar con Dens evaginatus.³⁴

Θ**Anquilosis:** Esta es una de las alteraciones que sin duda se comprende su presencia por el papel que tiene el bifosfonato en el tejido óseo. Dicha alteración dental, se caracteriza por la pérdida de continuidad del ligamento periodontal, lo que lleva a una fusión del hueso alveolar con el cemento o la dentina del diente. Esto impide el

proceso eruptivo y el crecimiento vertical óseo del diente anquilosado, mientras que los dientes adyacentes siguen su proceso de erupción y crecimiento alveolar normal. ^{34, 40, 41} (Figura 17)

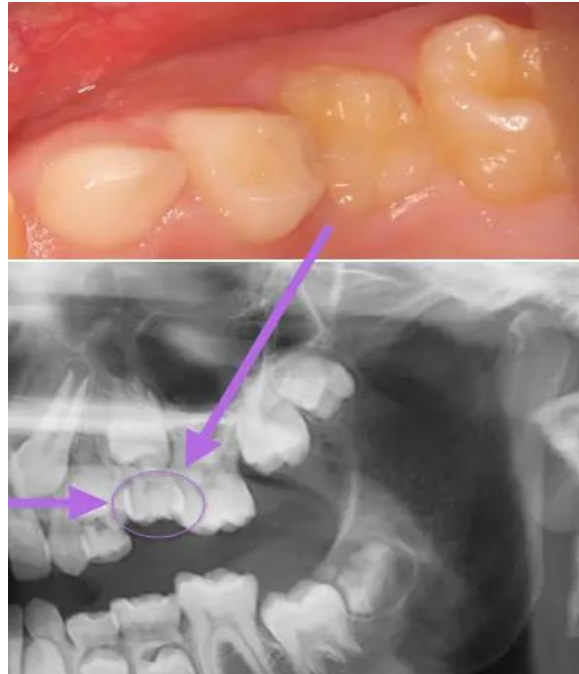


Figura 17. Fotografía clínica y radiografía de un segundo molar de la primera dentición anquilosado. ⁴¹

La mayoría de las alteraciones reportadas en los estudios, se presentaron en pacientes cuyo tratamiento con bifosfonatos comenzó antes o alrededor de los 2 años de edad. Por lo cual, es esencial que exista una estrecha comunicación entre médico tratante con el odontólogo para poder enfocar la atención dental en las necesidades del paciente, pues como se ha descrito, a pesar de la escasa información, existe información importante para quien atiende población odontopediátrica, sobre todo si estos pacientes requieren más allá de una atención preventiva. ^{20, 34, 35}

3.2 MANEJO ODONTOPEDIÁTRICO EN PACIENTES TRATADOS CON BIFOSFONATOS

Dado que las principales alteraciones que se han reportado en los pacientes pediátricos bajo tratamiento con bifosfonatos, han sido en mayor porcentaje anomalías dentarias (especialmente del tipo estructural y de número) el enfoque principal en la práctica odontopediátrica que se sugiere darles a estos pacientes debe ser el de la prevención.^{2, 20}

Lo anterior es con el fin de poder evitar la necesidad de procedimientos dentales invasivos y tratamientos dentales de emergencia durante el ciclo del tratamiento con bifosfonatos, para a su vez evitar complicaciones mayores como lo es la osteonecrosis de los maxilares.^{2, 42}

Considerando la limitada experiencia derivada del poco tiempo de uso clínico de los bifosfonatos en esta población, las recomendaciones para el tratamiento odontopediátrico se han desarrollado con base a los pocos estudios que hay acerca de sus efectos en cavidad oral y con la opinión de expertos especialistas en afecciones óseas, odontopediatría y enfermedades infecciosas.²⁰

Algunas de las acciones sugeridas para el tratamiento de pacientes odontopediátricos tratados con bifosfonatos son:

⊖**Evaluación dental integral.** A todos los pacientes se les debe realizar un examen clínico y serie radiográfica completa, con el fin de identificar y tratar los dientes con la enfermedad caries o los que presenten un foco de infección dental como consecuencia de situaciones periodontales o traumatismos dentales. Se recomienda

complementar el expediente con una radiografía panorámica para obtener una visión general de todos los dientes y poder evaluar si existe alguna alteración en el número de los dientes presentes o de los gérmenes dentales.^{2, 43} (Figura 18)



Figura 18. Examen clínico odontopediátrico.⁴³

⊖ **Educación del paciente y tutores sobre el mantenimiento de una salud dental óptima.** Se deben incluir una evaluación del riesgo a enfermedad cariogénica e instruir sobre sus factores de riesgo, además de técnicas e instrucciones de higiene, asesoramiento dietético y la programación de citas para revisiones periódicas.^{2, 20, 44} (Figura 19)



Figura 19. Enseñanza de técnica de cepillado.⁴⁴

⊖ **Ejecución de procedimientos dentales preventivos.** Con base en la evaluación de los factores de riesgo del paciente, asociados a desarrollar la enfermedad caries y con el fin de preservar las estructuras dentarias, sobre todo las que presentan alteraciones morfológicas y estructurales, en condiciones de salud. Son necesarios los procedimientos preventivos, como sugerencias dietéticas, aplicación de fluoruros o de selladores de fosetas y fisuras. Estos procedimientos dependerán del registro identificado en el paciente (alto, medio o bajo).^{20, 45} (Figura 20)



Figura 20. Pasos para la colocación de selladores de fosetas y fisuras.⁴⁵

⊖ **Ejecución de procedimientos dentales restaurativos.** Cuando el paciente, padece caries dental y esta, ha generado lesiones en las cuales se deben realizar procedimientos para devolverle a las estructuras dentales función y forma, es necesario realizar ciertos procedimientos restaurativos. Entre ellos tenemos: las

restauraciones con cerómeros, resinas infiltrativas o la colocación de coronas de acero-cromo. ^{2, 19, 46, 47} (Figuras 21, 22 y 23)

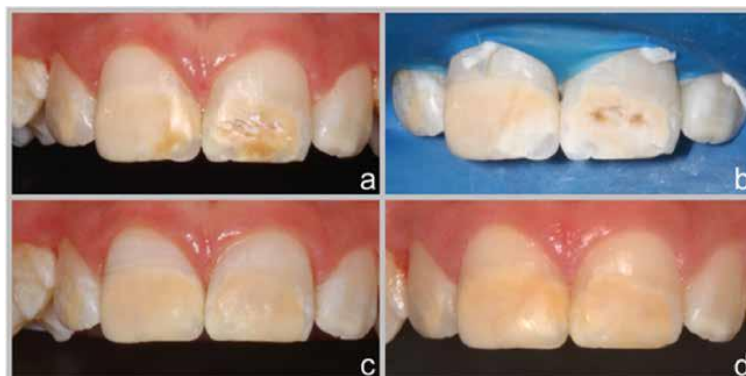


Figura 21. Restauración de cerómero en dientes anteriores con hipoplasia del esmalte. ¹⁹



Figura 22. Resina infiltrativa en dientes con hipoplasia del esmalte. ⁴⁶



Figura 23. Restauraciones con coronas de acero/cromo. ⁴⁷

⊖ **Ejecución de los procedimientos dentales invasivos.** Se recomienda que tanto el médico pediatra como el odontólogo de práctica general o el odontopediatra, consideren la extracción de aquellos dientes que tienen un pronóstico reservado antes del comienzo del ciclo de tratamiento con bifosfonatos, esto con el fin de evitar emergencias dentales durante el periodo del tratamiento. Si bien, no se tiene actualmente reporte de ella, la principal complicación a evitar con dichos procedimientos es la osteonecrosis en maxilares, entre las consideraciones que debemos tener en los procedimientos quirúrgicos invasivos son:

Φ Permitir un periodo de cicatrización de al menos 21 días antes de la siguiente dosis del tratamiento.

Φ Usar enjuagues de gluconato de clorhexidina al 0,12% dos veces al día, durante 5 días antes del procedimiento quirúrgico para reducir la carga bacteriana del sitio.

Φ Usar una técnica quirúrgica conservadora, haciéndola lo menos traumática para el tejido periodontal posible.

Φ Suturar aproximando los tejidos gingivales tanto como sea posible.

Φ Revisiones periódicas de los sitios quirúrgicos hasta 12 meses después de la extracción, si la cicatrización parece alterada, se debe considerar la remisión con un cirujano maxilofacial para que evalúe el sitio y proceda en caso necesario.

Φ Los antibióticos profilácticos solo deben prescribirse a aquellos niños cuyo riesgo de presentar osteonecrosis maxilar o mandibular sea mayor.^{2, 20}

ΦLas indicaciones comunes en cirugía bucal en niños incluyen: extracciones de dientes con mal pronóstico por caries dental, extracciones con fines de ortodoncia y anomalías de número. ^{2, 20, 48} (Figura 24)



Figura 24. Extracción dental conservadora. ⁴⁸

Con estas acciones, el dentista de práctica general o el odontopediatra buscarán llevar a los pacientes infantiles a un estado de salud bucal, por lo cual es recomendable que tanto el odontólogo como el médico especialista a cargo, mantengan una estrecha y constante comunicación, con el fin de programar y realizar estos procedimientos antes del inicio de la terapia con bifosfonatos, para evitar complicaciones durante el tratamiento farmacológico. ⁴²

A pesar de que aún hay camino por recorrer en el estudio de las alteraciones bucales, así como la formación y establecimiento sobre los planes de atención odontopediátrica para pacientes en tratamiento con bifosfonatos, la comunicación y el compromiso entre quienes atiendan al paciente, es clave para que en poco tiempo exista un panorama más claro de atención. ^{2, 20, 42}

CONCLUSIONES

En los últimos años, los bifosfonatos han demostrado ser una excelente elección para el tratamiento de afecciones óseas en la infancia y adolescencia, pues se ha demostrado que los pacientes tratados con ellos, han presentado mejorías y avances significativos en reducir los efectos de dichas afecciones.

Sin embargo, debemos tener presente que es durante la infancia donde se presenta el desarrollo y el crecimiento dental tanto de la dentición decidua como de la segunda dentición, por lo que es responsabilidad de los profesionales de la salud (médicos y odontólogos) encargados de la atención de los pacientes pediátricos en tratamiento con bifosfonatos; atenderlos, revisarlos y vigilar antes, durante y después del ciclo de tratamiento con dichos fármacos.

Cuando la terapia con estos fármacos se requiera iniciar antes de los 2 años de vida, es primordial tener una mayor vigilancia y si es necesario, atención odontopediátrica, ya que de acuerdo a los reportes, es la edad donde la odontogénesis de la segunda dentición, corre mayor riesgo en tener alteraciones en el desarrollo.

Adicional a esto, se debe evaluar los factores de riesgo predisponentes de estos pacientes a desarrollar la enfermedad caries, con el fin de establecer un plan de tratamiento con los procedimientos que debemos llevar a cabo en el consultorio dental, en donde conjuntamente se involucrará e instruirá a los padres o cuidadores sobre las acciones preventivas a realizar en casa, con el fin de evadir complicaciones dentales u óseas durante la terapia de bifosfonatos, como lo es la osteonecrosis de maxilares.

A pesar de que todavía falta mucho camino por recorrer en el conocimiento de los efectos de los bifosfonatos tanto en el desarrollo dental, como en el establecimiento de las pautas para el tratamiento dental; los odontólogos de practica general debemos estar comprometidos en brindar una atención de calidad a dichos pacientes, así como mantener una estrecha comunicación con el médico tratante y cuidadores de estos pacientes, así como el reconocer cuando es necesario remitirlos con otro tipo de especialistas, con el fin de mejorar su salud oral y calidad de vida.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Rogers MJ, Gordon S, Benford HL, Coxon FP, Luckman SP, Monkkonen J. Cellular and molecular mechanisms of action of bisphosphonates. Cancer [Internet]. 2000 [Citado el 15 de enero de 2022];88(S12):2961–2978. Disponible en: <https://n9.cl/irrq2>
2. Bhatt RN, Hibbert SA, Munns CF. The use of bisphosphonates in children: Review of the literature and guidelines for dental management. Aust Dent J [Internet]. 2014 [Citado el 15 de enero de 2022];59(1):9–19. Disponible en: <https://n9.cl/8xvae>
3. Russell RGG. Bisphosphonates: the first 40 years. Bone. Elsevier [Internet]. 2011 [Citado el 15 de enero de 2022];49(1):2–19. Disponible en: <https://n9.cl/e0w1g>
4. Blancas R, Ibieta-Zarco. Los Bisfosfonatos a través de la Historia. Journal of Cancerology [Internet]. 2018 [Citado el 15 de enero de 2022];(5):49–57. Disponible en: <https://n9.cl/n8a0g>
5. Industria textil concepto, historia, maquinaria y sectores [Internet]. Argentina: Concepto. [Citado el 13 de febrero de 2022]. Disponible en: <https://n9.cl/bylz>
6. Millán SM. Estudio del efecto de la aplicación sistemática de pamidronato disódico y ácido zoledrónico en hueso mandibular en un modelo de experimentación animal, 2015 [Tesis de maestría] España: Universidad de Murcia; 2015. 123 p. [Internet]. [Citado el 15 de enero de 2022]. Disponible en: <https://n9.cl/woq64>
7. Kanterewicz E. Bisfosfonatos. Revista Española de Reumatología [Internet]. 2004 [Citado el 15 de enero de 2022];31(1)9-12. Disponible en: <https://n9.cl/km8gz>
8. Marion David Francis: 1923-2016. [Internet]. Canada: ASBMR [Citado el 15 de enero de 2022]. Disponible en: <https://n9.cl/1dpfq>

9. Why you might need a bone scan [Internet]. EUA: Verywell Health [Citado el 13 de febrero de 2022]. Disponible en: <https://n9.cl/1pe5i>
10. Normx. Didronel tabletki [Internet]. Polonia: Encyklopedia leków i suplementów oraz opinie [Citado el 13 de febrero de 2022]. Disponible en: <https://n9.cl/9z4oa>
11. Vidal M. Safety of Bisphosphonates. Revista de la Sociedad Española del Dolor [Internet]. 2011 [Citado el 15 de enero de 2022];18(1):43–55. Disponible en: <https://n9.cl/lj4eb>
12. Glorieux FH, Bishop NJ, Plotkin H, Chabot G, Lanoue G, Travers R. Cyclic administration of pamidronate in children with severe osteogenesis imperfecta. N Engl J Med [Internet]. 1998 [Citado el 23 de enero de 2022];339(14):947–952. Disponible en: <https://n9.cl/d24my>
13. 6th International Conference on Children's Bone Health [Internet]. Países Bajos: IBMS BoneKEy [Citado el 23 de enero de 2022]. Disponible en: <https://n9.cl/csq25>
14. Ulloa GR. Ácido zoledrónico revisión perfil farmacológico e indicación para la prevención de fracturas osteoporóticas en mujeres, postmenopáusicas. Revista Médica de Costa Rica y Centroamericana LXVI [Internet]. 2009 [Citado el 1 de febrero de 2022];(25):187–192. Disponible en: <https://n9.cl/hcu9y>
15. Jaimes M, Duque de Miranda H, Olate S, Chaves M. Bifosfonatos y osteonecrosis de los maxilares. Consideraciones Sobre su Tratamiento. Int J Morphol [Internet]. 2008 [Citado el 1 de febrero de 2022];23(6):681–688. Disponible en: <https://n9.cl/qyf6m>
16. Nobel C. Necrosis de los maxilares asociada a bifosfonatos. Quintessence [Internet]. 2011 [Citado el 8 de febrero de 2022];24(6):323–329. Disponible en: <https://n9.cl/y8olh>

17. Martínez MF. El paciente tratado con Bisfosfonatos. Conocimiento y repercusión en el ámbito odontológico de Asturias. [Tesis de doctorado]. España: Universidad de Oviedo; 2018. 113p. [Internet] [Citado el 8 de febrero de 2022]. Disponible en: <https://n9.cl/1knzd>
18. Torregrosa V. Uso de bifosfonatos en la enfermedad renal crónica. Revista Nefrología [Internet]. 2010 [Citado el 15 de enero de 2022];30(3):288–296. Disponible en: <https://n9.cl/cfje7>
19. Die aufnahme von bisphosphonaten durch osteoklasten im prozess der knochenresorption verursacht zelltod (Apoptose) [Internet]. Alemania: Researchgate [Citado el 8 de marzo de 2022]. Disponible en: <https://n9.cl/2in54>
20. Báez I, López R, Téllez JP. Bifosfonatos en Odontopediatría: Revisión de la literatura, protocolo de manejo y reporte de un caso clínico. Rev odontopediatria latinoam [Internet]. 2021 [Citado el 15 de enero de 2022];11(2):1–10. Disponible en: <https://n9.cl/r6f08>
21. Srivastava T, Alon US. The role of bisphosphonates in diseases of childhood. Eur J Pediatr [Internet]. 2003 [Citado el 17 de enero de 2022];162(11):735–751. Disponible en: <https://n9.cl/r0c51>
22. Clark R, Burren CP, John R. Challenges of delivery of dental care and dental pathologies in children and young people with osteogenesis imperfecta. Eur Arch Paediatr Dent [Internet]. 2019 [Citado el 17 de enero de 2022];20(5):473–480. Disponible en: <https://n9.cl/ldog3>
23. Simm PJ, Biggin A, Zacharin MR, Rodda CP, Tham E, Siafarikas A, et al. Consensus guidelines on the use of bisphosphonate therapy in children and adolescents: Bisphosphonates in young people. J Paediatr Child Health [Internet]. 2018 [Citado el 17 de enero de 2022];54(3):223–33. Disponible en: <https://n9.cl/8c0ge>
24. Eghbali-Fatourehchi G. Bisphosphonate therapy in pediatric patients. J Diabetes Metab Disord [Internet]. 2014 [Citado el 17 de enero de 2022];13(1):29–40. Disponible en: <https://n9.cl/ymivs>

25. Conoce la uveítis, una inflamación ocular que también afecta a los niños [Internet]. Puerto Rico: Revista Pediatría y Familia. [Citado el 8 de marzo de 2022]. Disponible en: <https://n9.cl/gumh5>
26. Flores-Mir C, Mauricio FR, Orellana MF, Major PW. Association between growth stunting with dental development and skeletal maturation stage. Angle Orthod [Internet]. 2005 [Citado el 23 de febrero de 2022];75(6):935–940. Disponible en: <https://n9.cl/s8771>
27. Marks SC Jr, Schroeder HE. Tooth eruption: Theories and facts. Anat Rec [Internet]. 1996 [Citado el 23 de febrero de 2022];245(2):374–393. Disponible en: <https://n9.cl/t87jrf>
28. Campuzano TA. Estudio de la erupción dental en niños con osteogénesis imperfecta en tratamiento con bifosfonatos. [Tesis de Doctorado] España: Universidad Complutense de Madrid; 2017. 224p. [Internet] [Citado el 23 de febrero de 2022] Disponible en: <https://n9.cl/bgi55>
29. OdontoVida: La erupción dentaria y sus factores influyentes [Internet]. México: OdontoVida [Citado el 17 de marzo de 2022]. Disponible en: <https://n9.cl/qmc8m>
30. Pantoja L, Lustosa M, Yamaguti P, Rosa L, Leite A, Figueiredo P. Pamidronate therapy increases trabecular bone complexity of mandibular condyles in individuals with osteogenesis imperfecta. Calcif Tissue Int [Internet]. 2022 [Citado el 18 de marzo de 2022];110(3):303–312. Disponible en: <https://n9.cl/ui673>
31. Wise G, Frazier-Bowers S, D’Souza R. Cellular, molecular, and genetic determinants of tooth eruption. Crit Rev Oral Biol Med [Internet]. 2002 [Citado el 23 de febrero de 2022];13(4):323–334. Disponible en: <https://n9.cl/user0>
32. Bradaschia-Correa V, Massa L, Arana-Chavez V. Effects of alendronate on tooth eruption and molar root formation in young

- growing rats. *Cell Tissue Res* [Internet]. 2007 [Citado el 15 de enero de 2022];330(3):475–485. Disponible en: <https://n9.cl/ynmwg>
33. Cahill D, Marks S. Tooth eruption: Evidence for the central role of the dental follicle. *J Oral Pathol Med* [Internet]. 1980 [Citado el 23 de febrero de 2022];9(4):189–200. Disponible en: <https://n9.cl/lf78q>
34. Malmgren B, Tsilingaridis G, Monsef-Johansson N, Qahtani Z, Dahllöf G, Åström E. Bisphosphonate therapy and tooth development in children and adolescents with osteogenesis imperfecta. *Calcif Tissue Int* [Internet]. 2020 [Citado el 9 de febrero de 2022];107(2):143–150. Disponible en: <https://n9.cl/79vee>
35. Malmgren B, Thesleff I, Dahllöf G, Åström E, Tsilingaridis G. Abnormalities in tooth formation after early bisphosphonate treatment in children with osteogenesis imperfecta. *Calcif Tissue Int* [Internet]. 2021 [Citado el 9 de febrero de 2022];109(2):121–131. Disponible en: <https://n9.cl/qt0oj>
36. Clinica Dental Imagine [Internet]. España: Clinica Dental Imagine [Citado el 18 de marzo de 2022]. Disponible en: <https://n9.cl/vkhcs>
37. Fraser D, Nikiforuk G. The etiology of enamel hypoplasia in children a unifying concept. *J Int Assoc Dent Child* [Internet]. 1982 [Citado el 19 de marzo de 2022];13(1):1–11. Disponible en: <https://n9.cl/eshau>
38. Marçal F, Ribeiro E, Costa F, Fonteles C, Teles G, Barros P. Dental alterations on panoramic radiographs of patients with osteogenesis imperfecta in relation to clinical diagnosis, severity, and bisphosphonate regimen aspects: a STROBE-compliant case-control study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* [Internet]. 2019 [Citado el 21 de febrero de 2022];128(6):621–630. Disponible en: <https://n9.cl/hb66x>
39. Iwamoto T, Yoshizaki K, Nakamura Y, Sonoda A, Nakamoto Y, Okuma Y. Dens evaginatus and dens invaginatus in a mandibular central

- incisor. *Pediatr Dent J* [Internet]. 2009 [Citado el 21 de febrero de 2022];19(1):145–149. Disponible en: <https://n9.cl/xxle5>
40. Cardozo M, Hernández J. Diagnóstico y manejo de la anquilosis dentoalveolar. *Rev odontopediatria latinoam* [Internet]. 2021 [Citado el 3 de marzo de 2022];5(2):1–11. Disponible en: <https://n9.cl/elqia>
 41. Anquilosis Dental [Internet]. España: Clínica Dental Ortoperio [Citado el 8 de marzo de 2022]. Disponible en: <https://n9.cl/qy3u4>
 42. Lau J, Siddiqi A, Zafar S. Paediatric dentists treating children on bisphosphonates: A cross-sectional questionnaire-based study. *Pediatr Dent* [Internet]. 2019 [Citado el 23 de febrero de 2022];41(4):285–292. Disponible en: <https://n9.cl/ofem9>
 43. Especialización en Odontopediatria [Internet]. Ecuador: Edu.ec [Citado el 16 de marzo de 2022]. Disponible en: <https://n9.cl/2hquw>
 44. Asistir a los niños durante el cepillado asegura su salud dental [Internet]. Ecuador: El Universo [Citado el 17 de marzo de 2022]. Disponible en: <https://n9.cl/dfcyb>
 45. Sellantes Dentales: ¿Cuándo utilizarlos? [Internet]. Perú: Solución Dental [Citado el 17 de marzo de 2022]. Disponible en: <https://n9.cl/nxg1yv>
 46. Icon Caries Treatment in Muscatine [Internet]. EUA: Lifetime Dentistry [Citado el 21 de marzo de 2022]. Disponible en: <https://n9.cl/65sg9>
 47. Coronas Pediátricas. [Internet]. Arabia: Kbilebi.com [Citado el 21 de marzo de 2022]. Disponible en: <https://n9.cl/7cdfk>
 48. ¿Qué hacer después de una extracción dental? [Internet]. España: Axioma Estudio Dental [Citado el 21 de marzo de 2022]. Disponible en: <https://n9.cl/7abqp>