



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**



FACULTAD DE ODONTOLÓGIA

**MEDICACIÓN ANTIRRESORTIVA Y SUS IMPLICACIONES
EN CIRUGÍA DENTOALVEOLAR**

T E S I N A

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

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

P R E S E N T A:

ALEJANDRA HERNÁNDEZ GONZÁLEZ

TUTOR: Esp. RICARDO MICHIGAN ITO MEDINA

Una firma manuscrita en tinta negra, que parece ser la del tutor, Ricardo Michigan Ito Medina.

CIUDAD UNIVERSITARIA, CDMX

2022



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

*“Si puedes soñarlo puedes hacerlo, recuerda
que todo esto comenzó con un ratón”.*

- Walt Disney

DEDICATORIA

A mi mamá:

*Por apoyarme en cada decisión y ocurrencia,
siempre para mi bien. Por amarme incondicionalmente.*

A mi papá:

*Por estar siempre detrás de mi orientandome y retandome con la visión
de querer lo mejor para mí, principalmente en
lo académico y profesional según mis propias metas.*

A mi Bombón, mi gora:

*A pesar de la distancia, siempre fuiste mi fortaleza
y aún en tu ausencia gracias a tu recuerdo y a
tu carita peluda tatuada en mi brazo sigues siéndolo.*

A mí:

*Por demostrarme una vez más que no importa cuántas dificultades se presenten,
he podido salir de cada una de ellas, un poco ilesa pero cada vez más fuerte y
capaz.*

AGRADECIMIENTOS

A mis padres

Por siempre apoyarme, cada quién a su manera, pero siempre están y espero siempre estén.

A Javi

Por estar a pesar de tanto, por amarme sin importar nada. Por ser mi refugio y mi principal apoyo emocional. Por creer en mí en mis peores momentos.

A Frida:

Puede que no hayamos empezado este camino juntas, pero nos encontramos a mitad del camino y lo terminamos juntas. Gracias por haberlo sacado adelante y por todo lo que vivimos en el camino.

Amiga, ¡Lo logramos!

A mis maestros

Por el conocimiento compartido.

Al Esp. Sinuhé Jurado Pulido por demostrarme en mi paso por la facultad que aunque son pocos, aún existen maestros que disfrutan enseñar y lo hacen por vocación y con un poco de magia.

A la Esp. Berenice Montaña por su disponibilidad y ayuda en el Seminario

A los pacientes

Por la confianza depositada en mí para llevar a cabo cada uno de sus tratamientos a lo largo de estos años

A los Dr's que en su momento confiaron en mí y me permitieron laborar en sus consultorios, todo esto con el motivo principal de mi crecimiento académico.

Al COMF. Erick Núñez Toro

Por abrir las puertas de su consultorio y brindarme la confianza de ser equipo, por mostrarme el gran panorama que me espera y día con día compartir no sólo el tiempo, sino también todo el conocimiento.

A mi tutor

Por el tiempo dedicado a la elaboración de este trabajo

ÍNDICE

| | |
|---|-----------|
| INTRODUCCIÓN..... | 1 |
| 1 Generalidades | 3 |
| 1.1 Conformación de hueso | 3 |
| 1.1.1 Histología..... | 3 |
| 1.1.2 Tejido óseo..... | 5 |
| 1.2 Remodelado óseo | 7 |
| 1.2.1 Activación..... | 8 |
| 1.2.2 Resorción..... | 8 |
| 1.2.3 Reversión..... | 9 |
| 1.2.4 Formación..... | 10 |
| 1.2.5 Reposo..... | 10 |
| 1.3 Diferenciación de osteoblastos..... | 12 |
| 1.3.1 Genética y factores de crecimiento:..... | 12 |
| 1.3.2 Marcadores de diferenciación:..... | 12 |
| 1.4 Diferenciación de osteoclastos | 13 |
| 1.5 Regulación del remodelado óseo | 14 |
| 1.5.1 Factores mecánicos..... | 14 |
| 1.5.2 Factores humorales..... | 15 |
| 1.5.3 Hormonas sexuales..... | 15 |
| 1.5.4 Factores locales..... | 17 |
| 1.5.5 Bone Morphogenetic Proteins (BMP)..... | 18 |
| 1.5.6 Óxido nítrico..... | 18 |
| 1.5.7 Leptina..... | 18 |
| 1.5.8 Sistema OPG/RANKL..... | 18 |
| 1.6 Osteogénesis | 20 |
| 1.6.1 Osificación intramembranosa:..... | 20 |
| 1.6.2 Osificación endocondral:..... | 20 |
| 1.7 Cicatrización ósea post-extracción..... | 23 |
| 1.8 Características específicas del maxilar y mandíbula..... | 25 |
| 2 Patologías que afectan la resorción ósea..... | 27 |
| 2.1 Osteoporosis | 27 |
| 2.1.1 Concepto:..... | 27 |
| 2.1.2 Densidad mineral ósea - Osteoporosis:..... | 27 |
| 2.1.3 Etiopatogenia:..... | 28 |
| 2.1.4 Osteoporosis postmenopáusica:..... | 28 |
| 2.1.5 Pérdida ósea por envejecimiento:..... | 28 |
| 2.1.6 Tratamiento..... | 29 |
| 2.2 Metástasis Ósea (Maxilar, mandibular)..... | 30 |
| 2.2.1 Diagnóstico:..... | 31 |
| 2.2.2 Tratamiento:..... | 31 |
| 2.3 Enfermedad de Paget..... | 33 |
| 2.3.1 Etiología y etiopatogenia..... | 34 |
| 2.3.2 Diagnóstico..... | 35 |
| 2.3.3 Tratamiento..... | 36 |
| 3 Osteonecrosis de los maxilares..... | 38 |

| | | |
|----------|--|-----------|
| 3.1 | Diagnóstico | 40 |
| 3.2 | Diagnóstico diferencial | 41 |
| 3.3 | Localización..... | 41 |
| 3.4 | Epidemiología..... | 42 |
| 3.5 | Factores de riesgo: | 42 |
| 3.6 | Prevención y tratamiento de ONMB..... | 43 |
| 4 | <i>Fármacos antirresortivos</i> | 45 |
| 4.1 | Pirofosfatos | 45 |
| 4.2 | Bisfosfonatos..... | 46 |
| 4.2.1 | Mecanismo de acción: | 47 |
| 4.2.2 | Bioactividad de los bisfosfonatos:..... | 48 |
| 4.2.3 | Farmacocinética de los Bisfosfonatos : | 48 |
| 4.2.4 | Etidronato ¹⁷ | 50 |
| 4.2.5 | Clodronato ²⁷ | 52 |
| 4.2.6 | Tiludronato ²⁸ | 53 |
| 4.2.7 | Pamidronato ²⁹ | 54 |
| 4.2.8 | Alendronato ³⁰ | 56 |
| 4.2.9 | Risedronato ³¹ | 57 |
| 4.2.10 | Zoledronato ³² | 58 |
| 5 | <i>CONCLUSIÓN</i> | 59 |
| 6 | <i>Bibliografía</i> | 60 |

INTRODUCCIÓN

El origen de los bisfosfonatos nos remonta al siglo XIX cuando fueron sintetizados por químicos alemanes que buscaban prevenir el depósito industrial de carbonato de calcio en sus chimeneas, posteriormente, en el siglo XX fueron utilizados como anticorrosivos y antisarro por su inhibición de depósitos de calcio. Es en 1960 que es introducido el primer bifosfonato con fines terapéuticos (etidronato). Se observó una gran afinidad con el tejido óseo, inhibiendo la conversión de fosfato de calcio amorfo a hidroxiapatita, lo cual reducía la velocidad de disolución de los cristales óseos.¹

Son análogos estructurales del pirofosfato (POP) con un carbono (PCP) reemplazando el oxígeno central inhiben la acción de los osteoclastos disminuyendo su adherencia a la matriz ósea y aumentan su apoptosis.^{2,3}

En la actualidad son utilizados para el tratamiento de enfermedades que se caracterizan por la afectación a la estructura y calidad del hueso como la Osteoporosis, la Enfermedad de Paget y la Metástasis Ósea.

Desde el 2003 se establece una relación entre el consumo de éste agente antirresortivo y la aparición de exposiciones óseas en los máxilares, lesión denominada "Osteonecrosis Maxilar por Bisfosfonatos" (ONMB)¹ y es considerada un efecto adverso del consumo de este medicamento de origen multifactorial entre los que destacan el tiempo y vía de administración, puede manifestarse de manera espontánea o ser estimulada por procedimientos odontológicos como extracciones dentales o la colocación de implantes y un deficiente manejo pre y post-operatorio.

En este trabajo hablaremos de las bases que nos permiten entender el funcionamiento de los bisfosfonatos, empezando de la conformación ósea en el cual predomina la hidroxiapatita, su cristal principal; cómo se da la osteogénesis y los factores involucrados, el proceso de remodelado óseo. Todo esto nos ayudará a entender mejor cómo está constituido el hueso,

cómo es afectado por las diferentes patologías que intervienen en el remodelado óseo, en qué estructuras y como actúan los diferentes bisfosfonatos como tratamiento de cada una de las enfermedades y cómo es que se desencadena la Osteonecrosis Maxilar por Bisfosfonatos, el manejo del paciente y el tratamiento adecuado según el estadio de la ONMB.

1 Generalidades

1.1 Conformación de hueso

Los huesos están conformados por tejido óseo, tejido conjuntivo, tejido adiposo, tejido hematopoyético, vasos y nervios. La función del hueso es proveer soporte y sostén del organismo, son puntos de inserción para los músculos, tendones y ligamentos, protección a órganos internos, almacén de calcio y alojamiento de la médula ósea.⁴

1.1.1 Histología

El tejido óseo forma laminillas óseas que constituyen el hueso compacto y el hueso esponjoso.⁵ El hueso compacto está formado por diferentes sistemas:

Havers (osteona)

Es un cilindro hueco que sus paredes están formadas por laminillas óseas concéntricas organizadas de tal modo que las fibrillas colágenas paralelas de cada laminilla están perpendiculares a las laminillas vecinas; tienen un conducto central, un conducto de la osteona (conducto de Havers).

Entre las laminillas están las lagunas, donde se encuentran los osteocitos, están organizadas de tal modo que dirigen los canalículos hacia el conducto de Havers, éste contiene vasos sanguíneos y nervios rodeados de tejido conjuntivo laxo y se comunica con el endostio y periostio a través de los conductos de Volkman.⁵

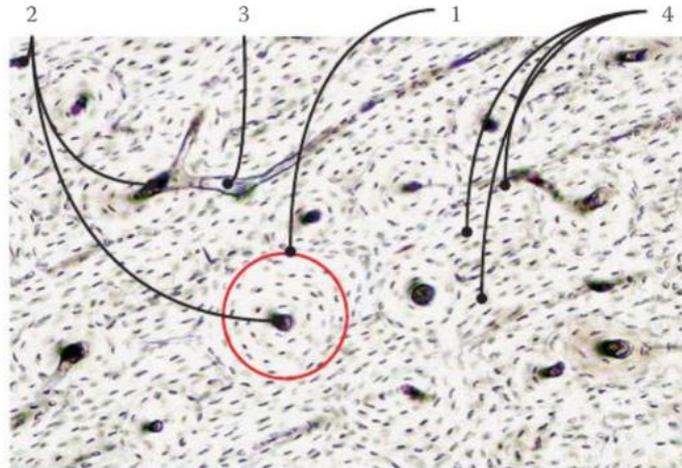


Figura 1: Fotomicrografía de una preparación histológica de hueso compacto lijado en la que se señalan: (1) Sistema de Havers/osteona, (2) el conducto de Havers, (3) el conducto de Volkman y (4) las lagunas óseas.⁵

1.1.1.1 Laminillas intersticiales

Grupos de laminillas paralelas irregulares que ocupan los espacios entre el sistema de Havers y sistemas circunferenciales.

1.1.1.2 Laminillas circunferenciales interno y externo

Se observan en los huesos que han terminado su proceso de crecimiento y consisten en laminillas óseas paralelas que forman bandas de grosor variable bajo el periostio y el endostio, recibiendo sus osteocitos su nutrición desde vasos sanguíneos del tejido conjuntivo.

En el hueso esponjoso las laminillas óseas forman trabéculas óseas en las que se localiza la médula ósea.

El periostio rodea la superficie externa del hueso, forma:

- Capa fibrosa externa de tejido conjuntivo denso
- Capa interna de tejido conjuntivo vascularizado con células osteoprogenitoras y osteoblastos

La cavidad medular y los conductos vasculares están tapizados por endostio (constituido por tejido conjuntivo vascularizado con células osteoprogenitoras y osteoblastos).⁵

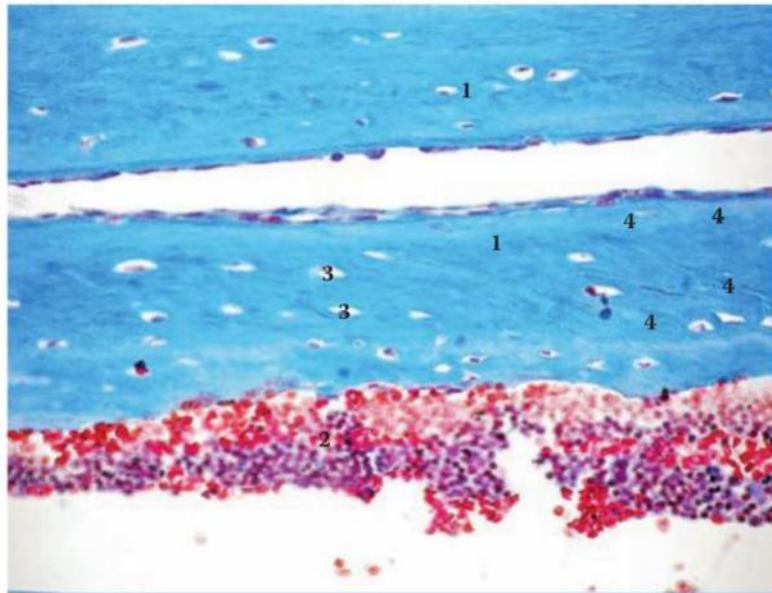


Figura 2. Fotomicrografía de un corte histológico teñido con tricrómico de Masson en la que se destacan: las trabéculas óseas (1), la médula ósea (2), las lagunas óseas en cuyo interior se localizan los osteocitos (3) y la matriz ósea.⁵

1.1.2 Tejido óseo

Es tejido conjuntivo especializado con un depósito mineral dentro de su estructura. Las células que lo conforman son las células osteoprogenitoras, osteoblastos, osteoclastos y osteocitos los cuales están rodeados por la matriz ósea extracelular mineralizada que le da dureza al tejido y a los huesos.⁵

Tabla 1. Matriz ósea.^{3,5}

| | Orgánica | Inorgánica |
|----------------------|---|---|
| Porcentaje que ocupa | 35% | 65% |
| Propiedades | Resistencia y elasticidad | Dureza |
| Composición | <ul style="list-style-type: none"> - Colágena tipo I (90%) - Sustancia básica (10%) <ul style="list-style-type: none"> - Proteoglicanos con condroitín sulfato y queratán sulfato - Agregados de proteoglicanos y glucoproteínas: osteonectina, osteocalcina y osteoporina | <ul style="list-style-type: none"> - Fosfato de calcio amorfo - Cristales de hidroxapatita - Bicarbonato de calcio - Iones de magnesio, sodio y fosfato |

1.1.2.1 Células del tejido óseo:

1.1.2.1.1 Células osteoprogenitoras

Están en el endostio y periostio. Su reproducción es por mitosis y se diferencian en osteoblastos. Su citoplasma tiene pocos organelos y muchos ribosomas libres. Su núcleo es pálido y ovoide.

1.1.2.1.2 Osteoblastos

Se localizan sobre las trabéculas óseas en el endostio y periostio. Mineralizan la matriz ósea y se diferencian en osteocitos. Son cúbicas con prolongaciones que se unen a otros osteoblastos y osteocitos además de rodearse de matriz ósea. La matriz orgánica que sintetizan se le conoce como osteoide y después se mineraliza al secretar vesículas matriciales que contienen calcio, fosfatasa alcalina y pirofosfatasa.

1.1.2.1.3 Osteocitos

Están dentro de las lagunas óseas, tienen prolongaciones que están al interior de los canalículos y se unen a las de otros osteocitos y osteoblastos.

1.1.2.1.4 Osteoclastos

Se encuentran sobre la superficie de las trabéculas óseas al interior de las lagunas de reabsorción. Son células multinucleadas formadas por la fusión de preosteoclastos en la médula ósea. Reabsorben la matriz ósea para el mantenimiento de la homeostasis de calcio.⁵

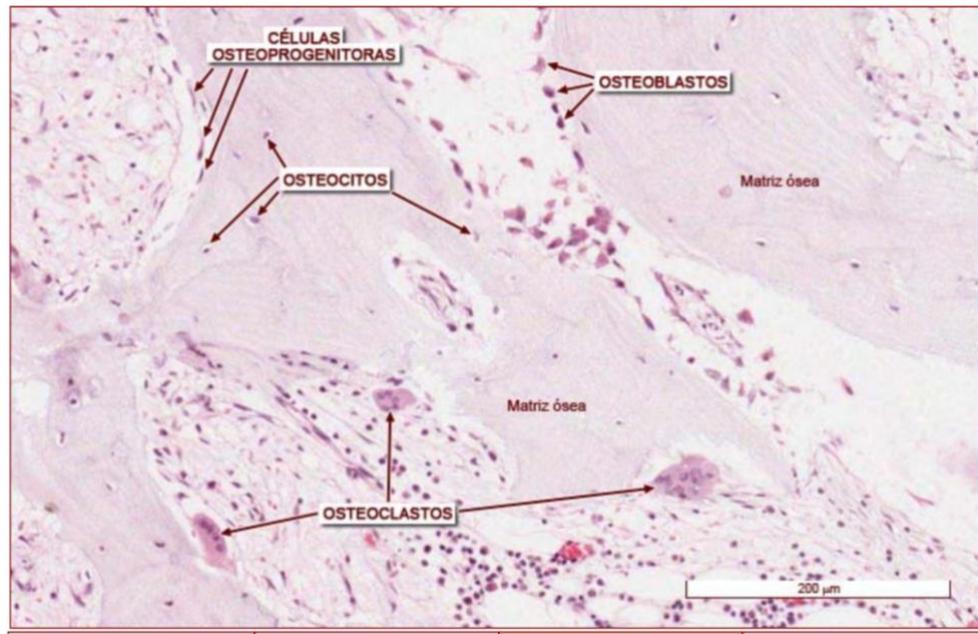


Figura 3: Corte histológico de hueso esponjoso fijado en tinción de hematoxilina y eosina visto al microscópio en 20x en el que se pueden apreciar las diferentes células óseas: Células osteoprogenitoras, osteoblastos, osteocitos y osteoclastos.⁶

1.2 Remodelado óseo

Se da en pequeñas áreas de la cortical llamadas unidades básicas multicelulares o BMU (*basic multicellular units*). La vida media de cada unidad de remodelado es de 2 a 8 meses y la mayor parte de este período está ocupado por la formación ósea. Existen en el esqueleto 35 millones de unidades básicas multicelulares y cada año se activan 3-4 millones, por lo que el esqueleto se renueva totalmente cada 10 años.⁴

Es un proceso mediante el cual el tejido óseo mantiene la renovación de su matriz ósea orgánica y mineral, para lo que necesita la acoplación de osteoclastos y osteoblastos.

Una de las actividades que comparten los preosteoblastos, osteoblastos y osteocitos es la producción de factores parácrinos y autócrinos para la regulación del reclutamiento de células osteoprogenitoras, el crecimiento

de preosteoblastos, el control de la resorción ósea y de la mineralización de la matriz.⁴

Consta de 5 fases:

1.2.1 Activación

Comienza por microfracturas detectadas por los osteocitos o por estímulos hormonales en las *lining cells* (células de revestimiento óseo); éstas secretan RANKL (ligando) proteína que activa al receptor RANK (receptor activador del factor nuclear kappa) en los preosteoclastos, éstas se reclutan en la superficie ósea cubierta por células planas para fusionarse y formar grandes células multinucleadas (osteoclastos), su formación, activación y actividad está regulada por citoquinas secretadas localmente y por factores sistémicos.⁴

1.2.2 Resorción

Comienza por el ácido carbónico, formado por la anhidrasa carbónica a partir de dióxido de carbono y agua. El ácido carbónico se divide en iones de bicarbonato y protones que viajan al espacio subosteoclástico, por esto la matriz se acidifica y se liberan los iones de fosfato y de calcio que pasan al osteoclasto y de ahí a la sangre. Las enzimas lisosómicas degradan el material orgánico y este es fagocitado por el osteoclasto.⁵

1.2.2.1 Hormonas reguladoras:

- Hormona Paratiroidea (PTH): Estimula el osteoclasto haciendo que los niveles de calcio en la sangre suban
- Calcitonina: Inhibe el osteoclasto y hace que los niveles de calcio en sangre disminuyan.⁵

Los osteoclastos se adhieren a la superficie del hueso por moléculas de adhesión, ya adherido desarrolla proyecciones de la membrana plasmática: el ribete en cepillo (*ruffled border*).⁷

La reabsorción se da en dos fases: primero se solubiliza el mineral y luego digieren la matriz orgánica.

- Se acidifica el microambiente (pH=4) entre la matriz ósea y el *ruffled border* bombeando al hueso iones H⁺ para así poder solubilizar la matriz mineral.
- Los componentes orgánicos de la matriz (principalmente colágeno), son degradados por metaloproteinasas y catepsinas K, B y L secretadas por el osteoclasto.

Terminada la reabsorción, los osteoclastos mueren por apoptosis.⁷

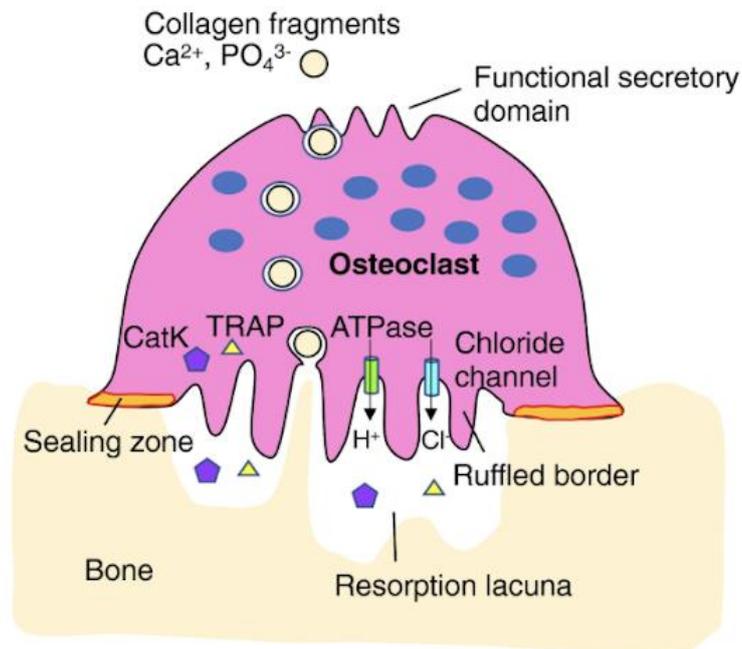


Figura 4: Osteoclasto durante la homeostasis ósea. Se pueden apreciar los *ruffled borders*, o mejor conocido como “ribetes”.⁸

1.2.3 Reversión

La laguna de resorción es poblada por células mononucleares: monocitos, osteocitos (fueron liberados del hueso cuando los osteoclastos lo rodearon) y preosteoblastos; son reclutados para comenzar la formación ósea. Se dan señales de acoplamiento entre las células que permiten que los osteoclastos sean reemplazados por los osteoblastos.

Esto permite la liberación de los factores de crecimiento contenidos en la matriz, principalmente:

- Factor de crecimiento transformante β (TGF- β , transforming growth factor- β)
- Factor de crecimiento similar a la insulina I (IGF-I, insulin-like growth factor I)
- Factor de crecimiento similar a la insulina II (IGF-II, insulin-like growth factor II)
- Proteínas óseas morfogenéticas (BMP, bone morphogenetic proteins)
- Factores de crecimiento derivados de las plaquetas (PDGF, platelet-derived growth factors)
- Factor de crecimiento fibroblástico (FGF, fibroblast growth factor).^{4,7}

1.2.4 Formación

Los osteoblastos se encargan de sintetizar la matriz orgánica y regulan su mineralización.

Al ser secretada la matriz orgánica, los osteoblastos comienzan su mineralización liberando vesículas de matriz que crean el ambiente ideal para iniciar el depósito de minerales por concentración de calcio y fósforo y por degradación enzimática de inhibidores de la mineralización como pirofosfato y proteoglicanos presentes en la matriz extracelular.

1.2.5 Reposo

Mientras los osteoblastos se quedan en la matriz y se transforman en osteocitos, a través de uniones entre ellos, detectan cambios mecánicos y así transmiten información y adecuan el modelado óseo según las necesidades.

Del 50-70% de osteoblastos mueren por apoptosis, una parte se transforma en osteocitos y otra se queda en la superficie como células planas; éstas regulan el flujo de iones en el espacio extracelular y el hueso, actuando como una barrera hemato-ósea.

Para que se forme el tejido óseo es indispensable la maduración de osteoblastos, esto ocurre gracias a una serie de factores que intervienen en su diferenciación: hormonas, factores de crecimiento, proteínas

morfogenéticas, citoquinas, proteínas de la matriz ósea, factores transcripcionales y proteínas coreguladoras; actúan para regular la expresión de los genes que intervienen en la activación, supresión y modulación.⁴

Desbalances hormonales, cambios en la alimentación, en la actividad física y presencia de patologías modifican la relación entre resorción y formación desencadenando una pérdida de la masa ósea y ésta en osteoporosis.⁴

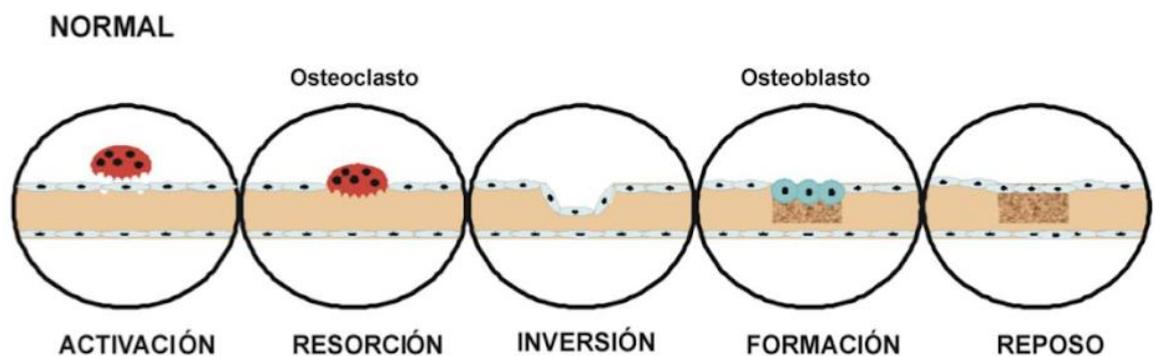


Figura 5: Ciclo de remodelación ósea en condiciones normales.⁴

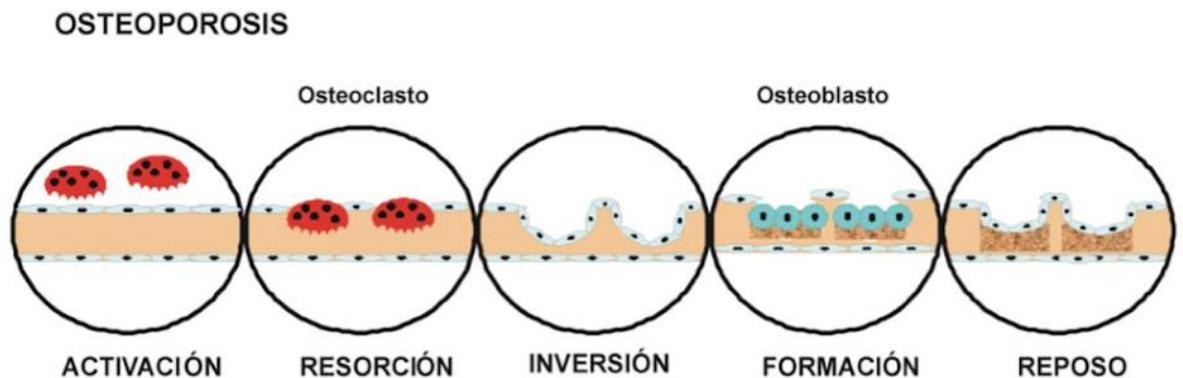


Figura 6: Ciclo de remodelación ósea en osteoporosis. Se observa un aumento de la actividad osteoclástica, con actividad osteoblástica que no alcanza a reparar los defectos óseos producidos.⁴

1.3 Diferenciación de osteoblastos

El control de los osteoblastos y su proliferación son determinantes sobre la masa ósea, se derivan de células mesenquimales especializadas conocidas como células precursoras o preosteoblastos, su diferenciación se da por diferentes factores:

1.3.1 Genética y factores de crecimiento:

Se encargan de este proceso genes pertenecientes a la familia Hedgehog, de los cuales los más conocidos son: *Ihh* (Indian hedgehog) y *Shh* (Sonic hedgehog), así como el factor de transcripción *Cbfa1* (core-binding factor α -1, también llamado *Runx2*) y las proteínas morfogenéticas óseas (BMPs), son los reguladores más potentes de la diferenciación osteoblástica.⁹

1.3.2 Marcadores de diferenciación:

Conforme las células precursoras se van diferenciando expresan en la membrana celular proteínas específicas de su función o marcadores:

La expresión de *Cbfa1* es la primera evidencia de la diferenciación osteogénica, cuyo máximo nivel se alcanza en los preosteoblastos. El colágeno I y la osteopontina (OPN) se expresan de forma temprana en células osteoprogenitoras. La fosfatasa alcalina (ALP) es una proteína de superficie que participa en la regulación de la proliferación, migración y diferenciación de los osteoblastos. La sialoproteína ósea (BSP) y la osteocalcina (OCN) aparecen cuando se inicia la mineralización. La expresión de estas proteínas resulta especialmente útil como marcadores osteogénicos en los estadios finales de la diferenciación osteoblástica.⁹

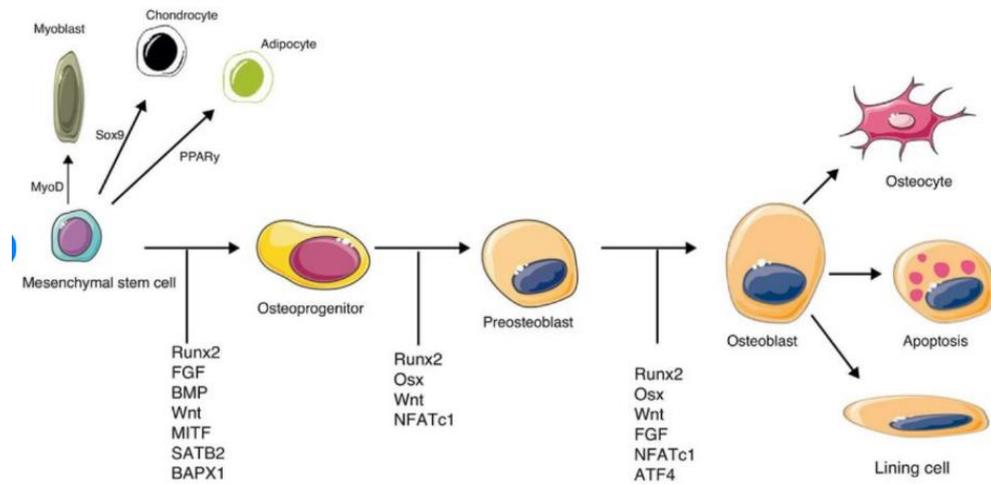


Figura 7: Señales moleculares clave en la diferenciación y activación de los osteoblastos.¹⁰

1.4 Diferenciación de osteoclastos

Los osteoblastos son fundamentales para la formación de osteoclastos. El factor estimulante de las colonias de macrófagos (M-CSF), producido por los osteoblastos es requerido en las primeras fases de la osteoclastogénesis para la formación de células gigantes multinucleadas. Hay 3 moléculas clave en este proceso:

- OPG (osteoprotegerina, proteína sintetizada por osteoblastos y preosteoblastos),
- RANKL (ligando del receptor activador del factor nuclear kB) es una citoquina transmembrana perteneciente a la familia del factor de necrosis tumoral (TNF)
- RANK (receptor activador del factor nuclear kB)

La interacción entre RANKL y su receptor RANK produce una activación de la diferenciación y de la actividad osteoclástica aumentando la reabsorción. Los efectos del RANKL son inhibidos por la osteoprotegerina (OPG), proteína circulante producida por los osteoblastos y preosteoblastos perteneciente a la superfamilia de los receptores de TNF.

Cuando se unen OPG y RANKL se inhibe la unión de RANKL a RANK y se inhibe la diferenciación osteoclástica.⁹

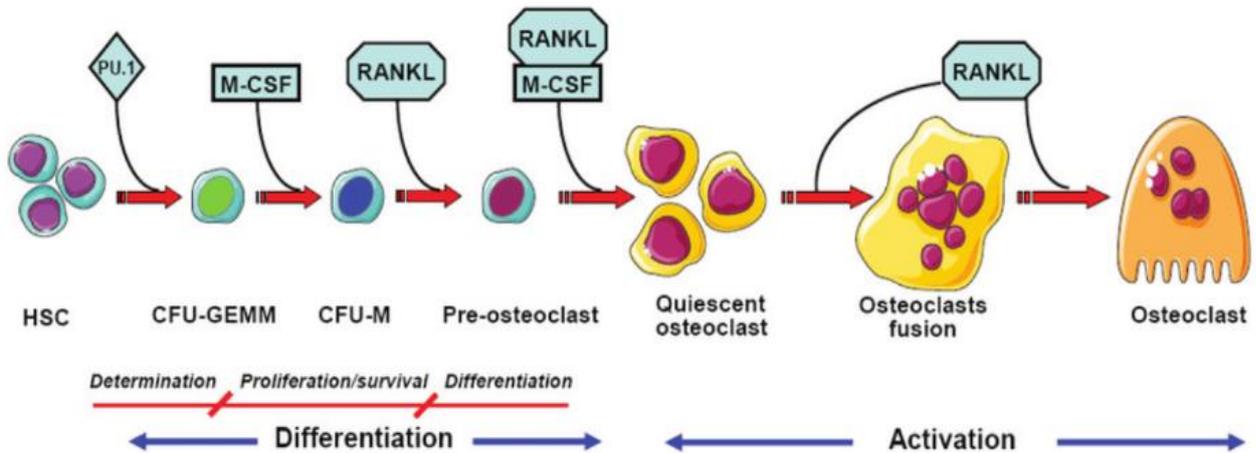


Figura 8: Osteoclastogénesis. Proceso regulado por una serie de eventos moleculares. El factor transcripción PU.1 es indispensable para la determinación de las células madre hematopoyéticas (HSC) al linaje mieloide (CFU-GEMM), regula la expresión del receptor M-CSF, c-fms, su unión garantiza la proliferación y supervivencia de los precursores de linaje de monocitos/macrófagos (CFU-M) procedentes de CFU-GEMM. Además, M-CSF aumenta la expresión del receptor RANKL, RANK. La unión RANKL y RANK inicia las vías de señalización necesarias para que la UFC-M asuma el fenotipo osteoclasto.¹¹

1.5 Regulación del remodelado óseo

Integra diversos estímulos como factores mecánicos, hormonales, citoquinas y factores de crecimiento. Además, muchos de estos factores ejercen efecto sobre osteoblastos y osteoclastos y a su vez estimulan una cascada de señales.

1.5.1 Factores mecánicos

Su influencia es responsable de la pérdida de masa ósea inducida por la falta de actividad física. El ejercicio físico moderado e intenso tiene un efecto positivo sobre la masa ósea, que se reduce con la edad por el deterioro de las células mecanosensoras del hueso.

Las fuerzas mecánicas inducidas sobre el hueso son detectadas por los osteocitos conectados entre sí y con las *lining cells* por un sistema

canalicular, y los microdaños por fatiga inducen la apoptosis de osteocitos en las zonas adyacentes, seguida de la resorción de los sitios afectados.

1.5.2 Factores humorales

1.5.2.1 Paratohormona

Es una proteína de 84 aminoácidos sintetizada por las glándulas paratiroides. Es la encargada de la estimulación de las células osteoprogenitoras para su crecimiento.

Si se encuentra en niveles elevados de manera continua, produce un aumento de la actividad osteoclástica pero si es administrada de manera intermitente llega a tener efectos anabólicos debido al aumento del número de osteoblastos y su tasa de formación.

Estimula la secreción de RANKL, IGF-1 e interleuquinas (IL) 6 y 11 por los osteoblastos, esto activa la diferenciación y función osteoclástica. Así mismo, es la encargada de la transformación de osteocitos en osteoblastos activos y el aumento de la vida media de estos por disminución de la apoptosis.^{4,12}

1.5.2.2 Calcitriol

Estimula la resorción ósea a través de su acción sobre osteoclastos y sus precursores, aumenta la absorción intestinal de calcio e inhibe la secreción de PTH actuando sobre las paratiroides; interviene también en la mineralización ósea.¹²

1.5.2.3 Calcitonina

Inhibe la acción de los osteoclastos tras inducir un descenso en el número de receptores.

El aumento observado de los niveles de calcitonina durante el crecimiento, el embarazo y la lactancia apoyan su papel en el mantenimiento de la masa ósea.¹²

1.5.3 Hormonas sexuales

Desempeñan un papel importante en el desarrollo y mantenimiento de la masa ósea. Se consideraba que la actividad de estrógenos y testosterona era específica de cada género, ahora se sabe que ambas desempeñan

acciones en el tejido óseo ya que las células expresan receptores para estrógenos y testosterona sin importar el sexo.

Inhiben la resorción ósea y estimulan la osteoformación. El efecto antiresortivo de los estrógenos es más potente, apesar de que ambos estimulan la formación ósea, la testosterona influye en los osteoblastos maduros y osteocitos, mientras que los estrógenos regulan la actividad osteoblástica en distintas fases de su desarrollo.^{4,12}

1.5.3.1 Estrógenos

El principal ejemplo de su papel en el metabolismo óseo la pérdida de masa ósea que ocurre en los primeros años de postmenopausia tras el cese de su actividad, lo que ocasiona un aumento del remodelado óseo debido a la elevación de distintas citoquinas proresortivas como IL-1, M-CSF y el factor de necrosis tumoral (TNF).

Sus efectos sobre las células óseas son mediados por dos clases de receptores estrogénicos expresados en citoplasma y núcleo:

- Alfa: presente en osteoblastos y osteoclastos
- Beta: expresado solo por osteoblastos.

Inhiben el desarrollo de los osteoclastos favoreciendo su apoptosis por estímulo de la producción del factor de crecimiento tumoral (TGF) por los osteoblastos.

Intervienen en la producción de IL-6 que es el principal estímulo para la resorción. Previenen también la apoptosis osteoblástica. La deficiencia estrogénica incrementa además la apoptosis de los osteocitos, lo que altera la función mecanosensora del sistema canalicular de reparación de microdaños contribuyendo a la fragilidad ósea.^{4,12}

1.5.3.2 Andrógenos

Sus principales funciones son estimular la proliferación y diferenciación osteoblástica, y a la vez que inhibe su apoptosis. La vía ejecutora de estos efectos se ha propuesto que es un estímulo de TGF e IGF-1 junto a una inhibición de IL-6.¹²

1.5.4 Factores locales

1.5.4.1 IGF-1 y Proteínas transportadoras

Estimula la replicación de precursores osteoblásticos, su activación, la síntesis de la matriz y el colágeno; ha demostrado inhibir su apoptosis.

Las células óseas producen los seis tipos de proteínas transportadoras de IGF, IGF-BP 1-6. Entre sus funciones está la de prolongar la vida media de la IGF y el transporte a las células diana. La IGF-BP4 inhibe la replicación y diferenciación de osteoblastos, mientras que IGF-BP 5 es estimuladora.¹²

1.5.4.2 Interleuquinas

Es el receptor activador del factor nuclear kappa B, RANKL, es fundamental en las fases más tardías de la diferenciación osteoclástica. Una vez diferenciados, intervienen varios factores:

- IL-1: Activador de los osteoclastos maduros
- IL-3: Estimula la diferenciación de precursores a osteoclastos maduros
- IL-4: 13 y 10: inhiben la maduración osteoclástica
- IL-6: estimula precursores hematopoyéticos, lo que de forma indirecta estimula la formación osteoclástica.
- IL-11: Estimula la producción de RANKL por los osteoblastos
- IL-12 y 18: Inhiben la formación de osteoclastos.¹²

1.5.4.3 TGFβ E INFγ:

- TGFβ. inhibe la apoptosis osteoblástica e induce la apoptosis de los osteoclastos, esto da paso a la fase de formación. Estimula la síntesis de OPG, esto es una señal crucial entre las células que mantienen el remodelado óseo y es fundamental en la reparación de fracturas.
- INFγ: ejerce una potente inhibición de la formación de osteoclastos, a la vez que estimula la síntesis de diversas citoquinas.¹²

1.5.5 Bone Morphogenetic Proteins (BMP)

Son péptidos de la familia del TGF β cuya acción sobre receptores específicos estimula la diferenciación osteoblástica e induce la formación ósea durante el desarrollo esquelético. En el tejido adulto mantiene un aporte continuo de osteoblastos, y estimula la resorción ósea. Como característica única, induce la diferenciación de células del tejido conectivo a células osteoprogenitoras.¹²

1.5.6 Óxido nítrico

Es regulador del remodelado, ya que es un mediador del efecto anabólico de los estrógenos y de la respuesta mecánica del hueso, ejerce también efectos de inhibición osteoclástica.¹²

1.5.7 Leptina

Es una hormona liberada desde el tejido adiposo con efecto regulador del apetito y de la función reproductora por acción en el sistema nervioso central. Tiene efecto sobre el esqueleto debido a que hay receptores para leptina en células mesenquimales preosteoblásticas y osteoblastos maduros. Su efecto es anabólico ya que promueve la diferenciación osteoblástica, aumenta la síntesis de proteínas de la matriz y reduce su apoptosis. Disminuye también la función osteoclástica por aumento de OPG y descenso de RANKL.¹²

1.5.8 Sistema OPG/RANKL

RANKL es el factor determinante para la diferenciación osteoclástica, y en presencia del factor estimulante de colonias de macrófagos (M-CSF) se une a RANK y promueve la diferenciación, activación y supervivencia de los osteoclastos, así como su adherencia a la superficie ósea, intervienen otras moléculas de la familia de los TNF como TNF alfa favoreciendo la acción de RANKL y estimulando similares vías intracelulares. Las células osteoblásticas producen M-CSF, facilita la replicación de los precursores osteoclásticos e induce la expresión de RANK. La OPG se une al ligando del receptor activador del factor nuclear kappa B (RANKL) neutralizando su acción, y de esta manera inhibe la osteoclastogénesis. Los preosteoblastos y osteoblastos maduros expresan RANKL, que se une a RANK expresado

en la superficie de los precursores de osteoclastos, y favorece la diferenciación de precursores hacia la formación de osteoclastos maduros. La OPG se une a RANKL, al que neutraliza, y como resultado inhibe la osteoclastogénesis y la actividad osteoclástica y a la vez induce la apoptosis de los osteoclastos. La producción de OPG respecto a la de RANKL aumenta con la diferenciación de los osteoblastos, permitiendo que el osteoclasto maduro rellene el espacio de remodelado.^{12,13}

Tabla 2. Factores locales reguladores del remodelado óseo.⁴

| | Estimulan formación | Estimulan reabsorción | Inhiben reabsorción |
|-------------------------|--|---|--|
| Factores de crecimiento | BMP-2 (Proteína morfogenética ósea-2) BMP-4 (Proteína morfogenética ósea-4) BMP-6 (Proteína morfogenética ósea-6) BMP-7 (Proteína morfogenética ósea-7) IGF-I (factor análogo a la insulina I) IGF -II (Factor análogo a la insulina II) TGF-B (Factor transformante del crecimiento B) FGF (Factor de crecimiento fibroblástico) PDGF (Factor de crecimiento derivado de las plaquetas) VEGF (Factor de crecimiento vascular endotelial) | TNF (Factor de necrosis tumoral) EGF (Factor de crecimiento epidérmico) PDGF (Factor de crecimiento derivado de las plaquetas) FGF (Factor de crecimiento fibroblástico) M-CSF (Factor estimulante de colonias de macrófagos) GM-CSF (Factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos) | |
| Citoquinas | | IL-1 (Interleuquina -1) IL-6 (Interleuquina -6) IL-8 (Interleuquina -8) IL-11 (Interleuquina -11) PGE2 (Prostaglandina E-2) PGE1 (Prostaglandina E-1) PGG2 (Prostaglandina G-2) PGI2 (Prostaglandina I-2) PGH2 (Prostaglandina H-2) | IFN-y (Interferón y IL-4 (Interleuquina-4) |

1.6 Osteogénesis

La formación de los huesos se da por dos mecanismos:

1.6.1 Osificación intramembranosa:

El mesénquima se diferencia en tejido óseo por lo que las células mesenquimales se diferencian en osteoblastos que secretan matriz orgánica (osteóide) y se forman espículas/trabéculas.

A la zona de osteogénesis inicial se le conoce como centro primario de osificación.

Los osteoblastos mineralizan el osteóide, quedan atrapados en la matriz y se diferencian en osteocitos.

Al mismo tiempo que las trabéculas crecen, el mesénquima que está entre ellas se diferencia en médula ósea.⁵

1.6.2 Osificación endocondral:

El mesénquima se diferencia en cartílago y se forma un modelo cartilaginoso del hueso que después se sustituye por tejido óseo.

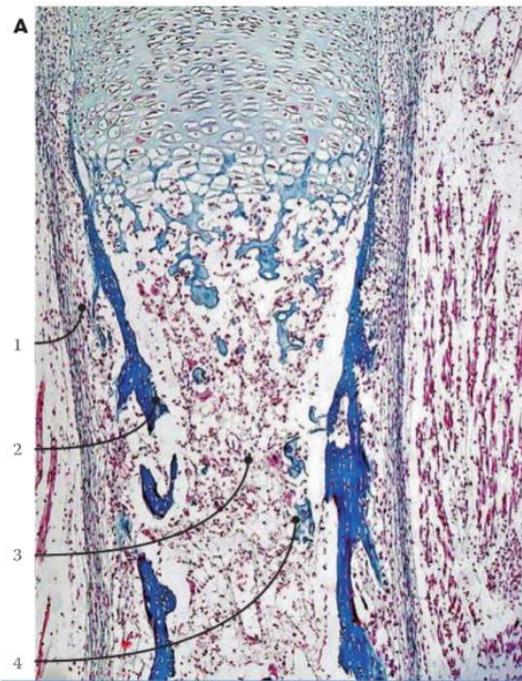


Figura 9: Fotomicrografía de cortes histológicos teñidos con tricrómico de Masson correspondientes a la osificación endocondral en fémures fetales. A, se observa un centro primario de osificación endocondral en el que se señalan: el periostio (1), el manguito óseo perforado (2), la médula ósea (3) y las trabéculas óseas (4).⁵

Las células mesenquimales se condensan y diferencian en condroblastos formando un modelo cartilaginoso del hueso que empieza a osificarse por la formación de un centro de osificación primario en su interior, éste empieza su formación con la transformación del pericondrio en periostio, después debido a la diferenciación de las células osteocondrógenas del periostio se forma una delgada capa de hueso (manguito o collar óseo). En el centro de osificación primario los condrocitos se hipertrofian y sintetizan fosfatasa alcalina, la matriz cartilaginosa se calcifica y los condrocitos mueren, debido a su muerte aparece una cavidad en la que permanecen las trabéculas de cartílago calcificadas.⁵

Los osteoclastos del periostio perforan el collar óseo, lo que permite que los vasos sanguíneos atraviesen y lleguen al hueso en formación; junto con los vasos van células madre, células hematopoyéticas y células osteoprogenitoras.

Células mesenquimales + células madre hematopoyéticas = médula ósea

Al diferenciarse las células osteoprogenitoras en osteoblastos, depositan osteoide sobre las trabéculas cartilagosas calcificadas formando las primeras trabéculas óseas.⁵

Mientras va creciendo la cavidad epifisaria, permanece rodeandola el cartílago epifisario que es por donde el hueso crece longitudinalmente desde la etapa prenatal hasta que se detiene después de la pubertad. El crecimiento del ancho óseo es aposicional y se da por los osteoblastos del periostio.

En la etapa perinatal se forman los centros de osificación secundarios en las epífisis, esto hace que la placa epifisaria quede entre la epífisis y diáfisis ya osificadas.⁵

Zonas de la placa epifisiaria de distal a proximal

1. Cartílago de reserva: baja proliferación de condrocitos = crecimiento lento.
2. Proliferación: División activa y organización en hilera de los condrocitos. Síntesis activa de la matriz cartilaginosa.
3. Hipertrofia o maduración: Se da el aumento de tamaño de los condrocitos (son ricos en colágeno), sintetizan la matriz cartilaginosa, secretan factor de crecimiento vascular endotelial para la penetración de los vasos sanguíneos.
4. Calcificación: Los condrocitos empiezan a degenerarse y la matriz cartilaginosa se calcifica. En la zona más proximal mueren por apoptosis.
5. Resorción u osificación: Los vasos sanguíneos y la médula ósea se encuentran entre las trabéculas de cartílago calcificado. Los osteoblastos depositan osteoide sobre las trabéculas por lo cual se osifican y son remodeladas por los osteoclastos.⁵

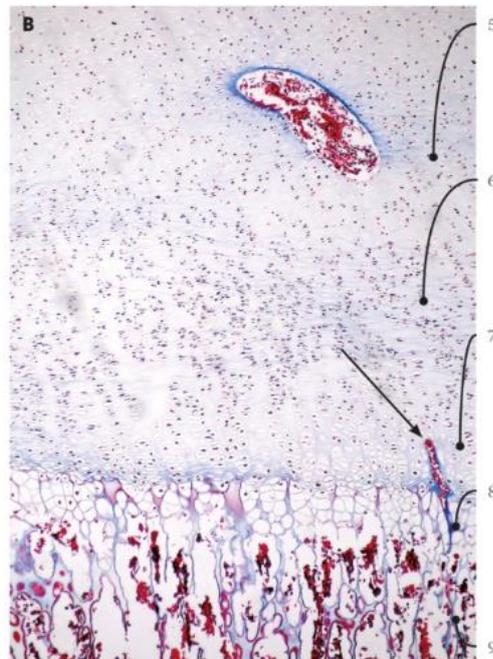


Figura 10: se muestra el cartílago epifisario o placa epifisaria en la que se señalan las zonas: de reposo (5), de proliferación (6), de hipertrofia (7), de calcificación (8) y de resorción u osificación (9). La flecha destaca un vaso sanguíneo en la zona de hipertrofia. (5)

1.7 Cicatrización ósea post-extracción

Todos los huesos rotos pasan por el mismo proceso de curación, ya sea que el hueso haya sido cortado como parte de un procedimiento quirúrgico o se haya fracturado por cuenta de una lesión.

El hueso tiene una gran capacidad de reparación. Este proceso involucra la expresión regulada de una multitud de genes y puede separarse en etapas superpuestas. Inmediatamente después de la fractura, la rotura de los vasos sanguíneos da como resultado un hematoma que llena y rodea el área de la lesión. El coágulo proporciona una malla de fibrina que sella el sitio de la fractura y proporciona un marco para la afluencia de células inflamatorias, el crecimiento de fibroblastos y la proliferación capilar que caracterizan al tejido de granulación. La liberación de PDGF, TGF- β , FGF y otros factores de crecimiento por las plaquetas degranuladas y las células inflamatorias activa a las células osteoprogenitoras del periostio, la cavidad medular y los tejidos blandos circundantes para estimular la actividad osteoclástica y osteoblástica. Se forma un tejido no calcificado conocido como callo de tejido blando o procallo, que da anclaje, pero no rigidez.

Durante las primeras 2 semanas después de la lesión, las células osteoprogenitoras depositan trabéculas subperiósticas de tejido óseo orientadas perpendicularmente al eje cortical y dentro de la cavidad medular. Estos procesos transforman el procallo en callo óseo, que alcanza su perímetro máximo al final de la segunda o la tercera semanas y ayuda a estabilizar el sitio de la fractura. Las células mesenquimatosas de tejidos blandos activadas también pueden diferenciarse en condrocitos que sintetizan fibrocartílago y cartílago hialino. En las primeras etapas de la formación del callo, se produce un exceso de tejido fibroso, cartílago y tejido óseo. La osificación endocondral crea una red contigua de hueso y trabéculas óseas recién depositadas en la médula y debajo del periostio.

Cuando finaliza esta fase comienza la mineralización del callo, producida al depositarse cristales de hidroxapatita y al irse formando un tejido osteoide que será mineralizado. En este momento se forma un tejido óseo muy primitivo, fibrilar y en forma de láminas que tiene suficiente

consistencia para que el foco de fractura sea estable, pero no tiene capacidad de soporte de cargas. A medida que progresa la mineralización, el tejido óseo va ganando rigidez.

El proceso de curación termina con la restauración de la cavidad medular. Para la consolidación intervienen diversos factores: el celular, de vascularización, los bioquímicos del organismo (hormonas, vitaminas), factores bioquímicos locales (factores de crecimiento) y factores biofísicos (mecánicos).

Si la zona lesionada no está vascularizada nunca se producirá regeneración, ya que la elevada actividad metabólica que implica la reparación tisular no puede llevarse a cabo sin el oxígeno contenido en la sangre.

Existen hormonas (como la paratohormona, hormona del crecimiento, estrógenos), que tienen una influencia definitiva en la formación del callo de fractura; igual que ciertas vitaminas como la C y la D.¹³

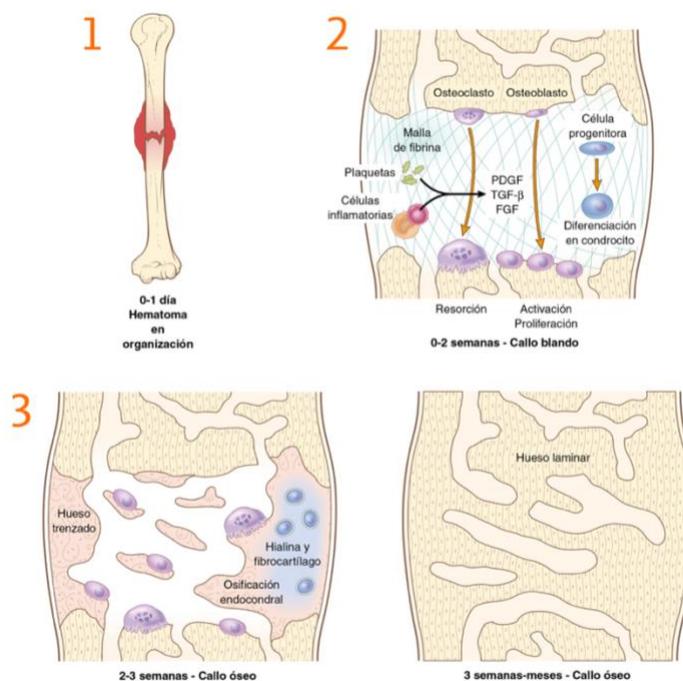


Figura 11: 1. La reacción a una fractura comienza con un hematoma en organización. 2. En dos semanas, los dos extremos del hueso están unidos por una red de fibrina. 3. Estas células producen cartilago y matriz ósea que, con una inmovilización adecuada, se remodela en hueso laminar.¹³

1.8 Características específicas del maxilar y mandíbula

El maxilar está formado por hueso compacto con pequeños islotes de tejido esponjoso en la base de la apófisis frontal, principalmente en el borde alveolar. En el centro hay una cavidad en forma piramidal que corresponde al seno maxilar.

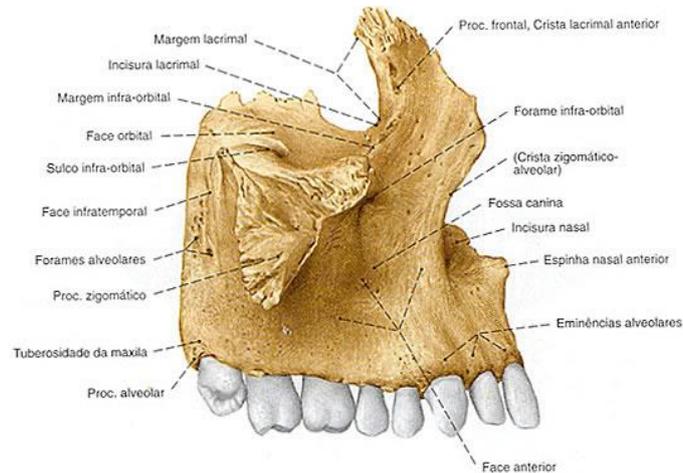


Figura 12: Maxilar vista lateral, se señalan las principales estructuras anatómicas y se aprecian las diferentes densidades óseas.¹⁴

La mandíbula es un hueso extremadamente sólido, en especial a nivel de su cuerpo.

El hueso compacto que lo forma es grueso y son necesarios traumatismos violentos para fracturarlo. El borde superior del cuerpo está tapizado por una lámina densa de hueso esponjoso que rodea a los alvéolos dentarios. El centro del cuerpo presenta el conducto mandibular que posee conductos secundarios, verticales, que desembocan en cada alveolo, éste se abre al exterior por medio del foramen mentoniano. La rama es menos gruesa y menos sólida pero su envoltura muscular la toma poco vulnerable.¹⁵

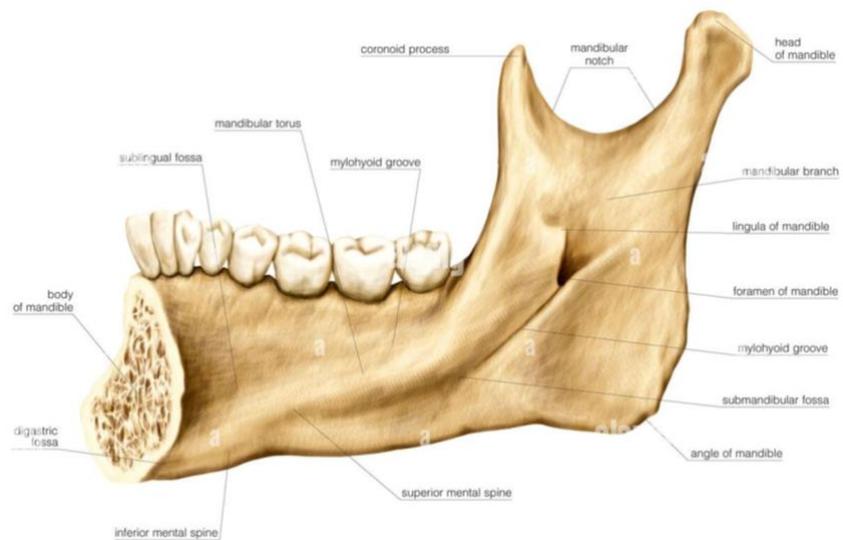


Figura 13: Mandíbula vista lateral, se señalan las principales estructuras anatómicas y se aprecian las diferentes densidades óseas.¹⁶

Los maxilares son más susceptibles, gracias a que la tasa de recambio del hueso alveolar es 10 veces mayor que en los huesos largos. En la mandíbula el recambio en el proceso alveolar es 2 veces mayor que en la zona del conducto mandibular y 3 a 5 veces mayor que en la basal.^{15,17}

2 Patologías que afectan la resorción ósea

2.1 Osteoporosis

2.1.1 Concepto:

Se define como “enfermedad esquelética sistémica caracterizada por masa ósea baja y deterioro de la microarquitectura del tejido óseo, con el aumento de la fragilidad del hueso y la susceptibilidad a fracturas”.¹⁸

La alteración de la microarquitectura se caracteriza por la pérdida, adelgazamiento y falta de conexión entre trabéculas óseas; alteraciones en el remodelado óseo, la geometría del hueso (calidad ósea). Todo esto produce un deterioro de la integridad estructural del hueso y favorece la fragilidad esquelética, lo que aumenta el riesgo de fracturas.¹⁸

2.1.2 Densidad mineral ósea - Osteoporosis:

El método que se utiliza para la medición de la calidad ósea es la cuantificación de la densidad mineral ósea (DMO) con una densitometría, que permite predecir el riesgo de fractura en pacientes sin ningún hueso roto.

La DMO explica entre el 75% y el 85% de la resistencia final del tejido óseo y se correlaciona con la capacidad de carga del esqueleto determinada por estudios *in vitro*. En la práctica, la enfermedad se define por determinados valores de DMO y no por la presencia de fracturas, que constituyen una complicación clínica.¹⁸

La Organización Mundial de la Salud (OMS) estableció una definición operativa basada en la determinación de la DMO en cualquier región esquelética:

- *normal*: valores de DMO superiores a -1
- *osteopenia*: valores de DMO entre -1 y -2,5
- *osteoporosis*: valores de DMO inferiores a -2,5
- *osteoporosis establecida*: valores de DMO inferiores a -2,5 con una o más fracturas osteoporóticas.¹⁸

2.1.3 Etiopatogenia:

La osteoporosis es una alteración del remodelado óseo debido a un desequilibrio entre la formación y la resorción ósea con predominio de la resorción debido a la pérdida de masa ósea y el desarrollo de alteraciones microestructurales.

En la mayoría de los casos la pérdida ósea está relacionada con dos factores: la menopausia y el envejecimiento; la deficiencia de estrógenos se considera el mecanismo central de la osteoporosis posmenopáusica.¹⁸

2.1.4 Osteoporosis postmenopáusica:

Se da principalmente por la deficiencia de estrógenos. La pérdida ósea acelerada se inicia en la menopausia, relacionada con el cese de la función ovárica. Las células óseas presentan receptores de estrógenos y su deficiencia causa un desequilibrio del remodelado óseo con predominio de la resorción. Estos efectos sobre el hueso se dan por cambios en citocinas y factores de crecimiento en el microambiente óseo. En este período, de 8-10 años de duración, una mujer puede llegar a perder entre el 20-30% de su masa ósea trabecular y el 5-10% de su masa ósea cortical.¹⁸

2.1.5 Pérdida ósea por envejecimiento:

Comienza en la cuarta o quinta década de vida y continua durante el resto de vida. Las pérdidas se estiman en un 20-30% de hueso cortical y trabecular; son de similar magnitud en mujeres y varones. En mujeres, los estrógenos modulan el balance cálcico favoreciendo su absorción intestinal y limitando su eliminación renal; intervienen en el metabolismo de la vitamina D y su capacidad para disminuir la reserva secretora de parathormona (PTH). En relación con la osteoporosis del varón, el hipogonadismo es un factor de riesgo para la osteoporosis. La pérdida ósea en varones por la edad se relaciona más con la disminución de los niveles de estrógenos que de andrógenos.

Las complicaciones se basan en fracturas que llegan a presentarse son causadas por un traumatismo menor (caída simple) y debido a éstas es que

los pacientes presentan dolor, impotencia funcional y deformidad, están relacionadas a la pérdida ósea generalizada por lo que cualquier fractura en adultos mayores son por osteoporosis; las más frecuentes son: fémur, vertebrales, antebrazo, tibia, costillas, pelvis, húmero y cadera la cual es la más grave debido a sus repercusiones ya que es necesario una intervención quirúrgica (en el 80% de los casos) y una larga estancia hospitalaria. El 75% de los pacientes sometidos a una cirugía no recuperan la capacidad de caminar de manera autónoma. La calidad de vida de los pacientes se deteriora por la discapacidad residual que tienen y que pierden la capacidad de llevar una vida independiente.¹⁸

Asimismo debe tenerse en cuenta el impacto psicológico y social que traen consigo las fracturas osteoporóticas, siendo la depresión el trastorno más observado, además de ansiedad, miedo a nuevas fracturas, y otras reacciones emocionales influyen en la recuperación de los pacientes. Además de las repercusiones familiares que produce la presencia de un paciente con fracturas más complicadas como la de cadera, involucrando al mismo tiempo dependencia física y psíquica.¹⁸

2.1.6 Tratamiento

2.1.6.1 Suplementos de calcio y vitamina D:

Es necesario dar suplementos de calcio para llegar a la cantidad recomendada según las necesidades establecidas para cierto grupo de edad (Tabla 3). La vitamina D también es una sustancia fundamental para el hueso. Se activa en la piel cuando recibe el efecto de la radiación solar. En personas con déficit de vitamina D (puede determinarse en la analítica sanguínea) será útil la administración de suplementos de vitamina D.

| Tabla 3: Necesidades diarias de calcio por grupos de edad ¹⁹ | | |
|--|------------|-------------------|
| Adolescentes | 10-25 años | 1200-1500 mg/ día |
| Varones | 25-65 años | 1000 mg/día |

| | | |
|-------------------------|--|---|
| | Más de 65 años | 1500 mg/día |
| Mujeres | 25-50 años Menopáusicas Mayores de 65 años | 1000 mg/día 1000-1500 mg/día 1500 mg/día (varía según nivel de estrógenos) |
| Edad fértil en la mujer | Embarazo y lactancia | 1200-1500 mg /día |

2.1.6.2 Tratamiento antirresortivo, osteoformador o mixto:

El tratamiento antirresortivo es aquel que evita la pérdida de masa ósea. Dentro de este grupo se incluyen fármacos como los bisfosfonatos, denosumab, moduladores selectivos de receptores de estrógenos (raloxifeno, bazedoxifeno) y estrógenos. El tratamiento osteoformador estimula la formación de nuevo hueso, en este grupo se incluye la teriparatida. Por último, el fármaco que presenta un mecanismo de acción mixto (antiresortivo y osteoformador) es ranelato de estroncio.¹⁹

2.2 Metástasis Ósea (Maxilar, mandibular)

Los tumores metastásicos son las neoplasias malignas más comunes del esqueleto en general pero en cavidad oral representan el 1% de los tumores malignos que se asientan en boca. En hueso representan el 85% de las metástasis orales, la mandíbula es la más afectada con una frecuencia (80-90%) y el maxilar en un (10-20%). Las metástasis se asientan con mayor frecuencia en la región molar y retromolar.²⁰

El 70% de las metástasis orales se manifiesta después de presentarse el tumor primario, en el 30% restante son el primer signo clínico de la extensión del tumor primitivo.

Los tumores que frecuentemente hacen metástasis en cavidad oral son los primitivos de: mama, pulmón y riñón, abarcan el 50% de todas las

metástasis orales. El 50% restante se localiza entre: próstata, tiroides, intestino, glándulas suprarrenales, útero.

La edad media de presentación es entre los 50-60 años, aunque puede producirse a cualquier edad y no existen diferencias significativas en tanto al sexo.²⁰

La metástasis ósea en maxilares puede presentarse de forma asintomática o como: tumor, dolor, úlcera, parestesias, hemorragia, periodontitis, trismo, fractura patológica con un tiempo de evolución corto. La aparición de una lesión metastásica en cavidad oral es un signo de mal pronóstico, evidencia de una enfermedad neoplásica diseminada, indicando una evolución fatal, de forma que el tiempo que transcurre entre la aparición de la metástasis y la muerte no suele superar unos pocos meses. Menos de un 10% sobreviven a los 4 años del diagnóstico.²⁰

2.2.1 Diagnóstico:

El uso de la gammagrafía, resonancia magnética (RM) y la tomografía computarizada (TC), nos ayudan a evaluar la extensión de la lesión en los huesos maxilares.

La gammagrafía ósea determina la existencia de metástasis; el marcador se acumula en las zonas de mayor actividad metabólica.

La frecuencia de micrometástasis en cortes histológicos es superior a la encontrada por métodos radiológicos. En la mandíbula, los depósitos microscópicos de células tumorales se han encontrado en un 16% de las autopsias de pacientes que presentaban carcinomas.²⁰

2.2.2 Tratamiento:

Suele ser paliativo. La cirugía se hace cuando existe control del tumor primario y no hay más metástasis. En casos en que la metástasis oral es la única presente, el tratamiento quirúrgico adecuado puede mejorar discretamente el pronóstico. Cuando las metástasis de tejidos blandos son muy molestas por el dolor, la hemorragia, la sobreinfección o la

interferencia con la masticación, se debe de proceder a la extirpación paliativa de la lesión.²⁰

Clausen y Poulsen propusieron criterios para la definición de metástasis en los huesos maxilares:

1. La lesión debe de ser localizada en hueso maxilar, excluyendo la posibilidad de tumor primario tanto en hueso maxilar como en mucosa oral.
2. La lesión debe de ser confirmada microscópicamente.
3. Debe de identificarse el tumor primario.

Las rutas de metástasis en cavidad oral son: la vía linfática, la sanguínea, a través del esputo o debido a la cirugía. Se cree que los maxilares no contienen vasos linfáticos por lo que la única ruta puede ser la sanguínea, aunque los vasos linfáticos pueden ser los responsables de las metástasis en los tejidos blandos.²⁰

Los lugares preferentes para el depósito metastásico en el esqueleto son los huesos con médula roja y mayor actividad medular: columna, costillas, cráneo, fémur y húmero. En el esqueleto facial, son poco ricos en médula roja activa, encontrándose en la región posterior de la mandíbula.

Patológicamente, a nivel gingival debe considerarse el papel de la inflamación de la encía adherida en la atracción de las células metastásicas, que podrían ser atrapadas por la de la encía crónicamente inflamada que contiene neocapilares con una membrana basal fragmentada fácilmente penetrable por las células tumorales.²⁰

En un paciente diagnosticado de una enfermedad neoplásica, que presente lesión en cavidad oral hay que sospechar que es una lesión metastásica.

En un 30% de los casos, la metástasis oral es la primera manifestación de un tumor maligno a distancia lo que requiere un alto índice de sospecha para establecer el diagnóstico, especialmente en casos en que la

metástasis presenta un aspecto histopatológico similar a otras lesiones extraorales primarias. (Por ejemplo: carcinoma epidermoide primario intraoral - carcinoma epidermoide de pulmón).²⁰

2.3 Enfermedad de Paget

Descrita en Inglaterra por James Paget en 1877, llamándola osteítis deformante por sus características.^{21,18}

Es un proceso crónico caracterizado por áreas delimitadas de reabsorción ósea junto con un aumento de la actividad osteoblástica. Su patrón descriptivo es osteítis deformante. Es poco frecuente antes de los 55 años y muy rara antes de los 40, su frecuencia máxima es a los 60 años y su prevalencia aumenta con la edad. En cuanto a sexo es más frecuente en hombres que mujeres. Existen casos que son asintomáticos debido al aumento de fosfatasa alcalina; aunque también hay pacientes que llegan a presentar la siguiente sintomatología:²¹

| Tabla 4: Clínica y complicaciones de la enfermedad de Paget ²¹ | |
|--|--------------------------------|
| Musculoesqueléticas | Dolor |
| Neurológicas | Deformidad |
| | Artrosis secundaria |
| | Degeneración tumoral |
| | Sordera |
| | Compresiones nerviosas |
| | Estenosis de la médula espinal |
| | Debilidad muscular |
| | Incontinencia urinaria y fecal |

| | |
|------------------|-----------------------------------|
| Cardiovasculares | Hidrocefalia |
| | Demencia |
| | Alto gasto cardiaco |
| | Insuficiencia cardiaca congestiva |
| Metabólicas | Hipercalcemia |
| | Hiperuricemia |
| | Hipercalciuria (nefrolitiasis) |

Los huesos que con más frecuencia se afectan son: pelvis, columna vertebral, cráneo, fémur y tibia. Pueden estar afectadas una o más estructuras óseas. El dolor es un síntoma que ocurre en una minoría de pacientes, suele ser constante (diurno y nocturno), pobremente localizado y quemante. Si se localiza puede corresponder a microfracturas en un área delimitada.²¹

2.3.1 Etiología y etiopatogenia

En los osteoclastos de estos pacientes se han descrito partículas que recuerdan las nucleocápsides de los mixovirus, lo que sugiere un origen vírico de la enfermedad por virus lento.²¹

Estudios de inmunofluorescencia indirecta e hibridación *in situ* han identificado antígenos del virus del sarampión y del virus respiratorio sincitial. Sin embargo, con la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) no se han detectado paramixovirus. Otro virus que se ha implicado es el virus del moquillo del perro, de la misma familia que el virus del sarampión, como sugieren diversos estudios epidemiológicos que han encontrado mayor prevalencia de enfermedad de Paget en las personas que tienen perros.²¹

La característica fundamental de la enfermedad de Paget es el aumento de la remodelación ósea. Se lleva a cabo en tres fases:

- Fase osteolítica: proliferación e hiperactividad funcional de los osteoclastos predominan sobre la actividad osteoblástica
- Fase mixta: Se activan los osteoblastos, que sintetizan la nueva matriz ósea
- Fase esclerótica: predomina la formación de un hueso, duro, denso y menos vascularizado.

Debido a la intensidad del proceso, las fibras de colágeno se disponen desordenadamente, con lo que se forma un tejido óseo primitivo de tipo plexiforme, muy vascularizado y de menor resistencia que el hueso laminar del adulto, de ahí que, pese al aumento de densidad radiológica que se observa cuando predomina la formación, esté aumentada la incidencia de fracturas y el tejido sea más blando que lo hace más predisponente a deformarse.²¹

El exceso de formación provoca que el hueso aumente de tamaño, lo que puede determinar compresiones de estructuras adyacentes, si se afecta uno de los elementos óseos de una articulación, la incongruencia del aumento de tamaño con la deformidad del hueso facilitan el desarrollo de artrosis.²¹

La repetición de frentes de reabsorción y formación confiere al hueso pagético una estructura abigarrada característica (estructura en mosaico).

2.3.2 Diagnóstico

- La gammagrafía sirve para conocer la extensión del proceso y para el estudio de probables complicaciones neurológicas por afectación de huesos de la base del cráneo, columna vertebral o huesos largos
- La tomografía axial computerizada se utiliza para diagnosticar estenosis de canal vertebral, afectación craneal o complicaciones neurológicas.

- La fosfatasa alcalina total es el marcador más sensible. Un 85% de los pacientes sin tratamiento presenta elevación de los valores plasmáticos de fosfatasa alcalina. Puede estar normal en afectación de un solo hueso o de huesos pequeños.

Se recomienda la determinación de la fracción ósea como marcador de remodelado ya que hay una correlación entre la extensión de la afectación y los valores de fosfatasa alcalina.²¹

2.3.3 Tratamiento

Debido a que no se ha descifrado de forma completa su cadena causal y no hay un tratamiento curativo, los esfuerzos se orientan al uso de un fármaco que alivie los síntomas (objetivo a corto plazo) y minimice las complicaciones evolutivas (objetivos a largo plazo).²¹

Lo primero a corregir es la alteración patógena, disminuir, y normalizar, la intensa actividad del remodelado presente en las lesiones óseas. Esto se manifiesta como una vuelta a la normalidad de los marcadores bioquímicos de formación y resorción. Para prevenir el desarrollo de las complicaciones evolutivas, la normalización del remodelado se debe mantener a tiempo.

Si la enfermedad está localizada y es asintomática no requiere tratamiento, sin embargo comienza a ser necesario cuando presenta alguno de los siguientes síntomas:

| Tabla 5: Indicaciones de tratamiento para la enfermedad de Paget ²¹ | |
|---|--|
| Paciente sintomático | Dolor óseo o articular |
| | Deformidad ósea |
| | Complicaciones óseas, articulares o neurológicas |

| | |
|-----------------------|--|
| Paciente asintomático | Complicaciones según su localización: <ul style="list-style-type: none"> ● Base del cráneo: riesgo de sordera o daño a otros pares craneales ● Columna vertebral: riesgo de compresión medular o radicular ● Huesos largos de extremidades inferiores: riesgo de fracturas o artrosis |
| | Preparación para la cirugía ortopédica |

Los *antiinflamatorios no esteroideos (AINES)* pueden ser útiles para aliviar el dolor. Los pacientes con dolores graves de cadera o de rodilla pueden ser candidatos a una sustitución de estas articulaciones. Estas intervenciones conducen en muchos casos a excelentes resultados.

Las manifestaciones que dependen del remodelado anómalo (dolor, síntomas neurológicos, hipercalciuria, hipercalcemia, insuficiencia cardíaca, etc.) responden al tratamiento con inhibidores de la resorción y son indicaciones absolutas del tratamiento supresor que se basa en el uso de fármacos antirresortivos (calcitonina o bisfosfonatos), con la capacidad de disminuir la velocidad de recambio óseo y reducir la actividad de los osteoclastos. Se ha comprobado una mejoría en el aspecto radiográfico de las lesiones y una disminución en la velocidad de progresión. Los estudios histopatológicos indican que el hueso formado durante el tratamiento con estos fármacos es de estructura lamelar.²¹

También se debe administrar tratamiento durante las semanas previas a la cirugía ortopédica, pues reduce el sangrado masivo, común en estos casos. Las fisuras corticales y la mayoría de las fracturas también responden adecuadamente al tratamiento antirresortivo.

Las complicaciones evolutivas que dependen de las alteraciones estructurales del hueso acaban evolucionando de forma autónoma

respecto a la lesión original, por lo que la eficacia del tratamiento supresor es menor cuanto más evolucionada está la enfermedad.²¹

3 Osteonecrosis de los maxilares

Los maxilares están asociados a ser las zonas con mayor incidencia de osteonecrosis. El hueso alveolar depende más de la remodelación y renovación osteoclástica que cualquier otro hueso del esqueleto humano puesto que su tasa de recambio es de 10 veces más que los huesos largos, en la mandíbula el recambio es 2 veces mayor que en la zona del conducto mandibular y de 3-5 veces más que en la basal. (1) El efecto citotóxico de los bisfosfonatos sobre los osteoclastos y las células del ligamento periodontal suprimen el recambio óseo. Los bisfosfonatos se concentran mayormente en la mandíbula debido a su alta vascularización, causando un efecto antiangiogénico. Además, existe una alta diversidad de la microbiota oral siendo el ambiente ideal para una rápida proliferación bacteriana.^{1,3}

La primera exposición ósea después de la administración de bisfosfonatos es de aproximadamente 14,3 meses (pamidronato), 12,1 meses (pamindronato y zoledronato), 9,4 meses (zoledronato) y después de 36 meses (alendronato).³

Según la *American Society for Bone and Mineral Research (ASBMR)*, la ONMB es un área de hueso expuesto en la región buco-maxilar que persiste durante más de 8 semanas después de su identificación, en un paciente que está o estuvo recibiendo tratamiento con BFs y en ausencia de radiación en la región craneofacial.¹

La *American Association of Oral and Maxilofacial Surgeons (AAOMS)*, utilizó criterios similares para su definición:

1. Tratamiento actual o previo con BFs

2. Presencia de hueso necrótico expuesto en la región maxilofacial que persiste más de 8 semanas
3. Ausencia de radioterapia de los maxilares.

La progresión de la lesión se clasifica en 4 estadios:

| Tabla 7: Estados de la ONMB según la AAMOS-2007 ³ | |
|---|---|
| Estados de alarma | Características |
| Estado 0 | No hay apariencia de exposición / necrosis del hueso - pequeñas lesiones osteolíticas en la radiografía. |
| Estado 1 | Exposición ósea de un cuadrante o menos, son osteólisis más allá del alveolo - asintomático, no hay presencia de infección. |
| Estado 2 | Exposición de hueso en dos o más cuadrantes sin evidencia de osteólisis más allá del alveolo - presencia de infección (dolor / inflamación) |
| Estado 3 | Extensión de exposición de hueso más allá del alveolo, fractura patológica, fístula subcutánea. |

La exposición ósea suele tener un diámetro de 0,5 a 2 cm, pudiendo ocurrir en varios sitios simultáneamente. Las lesiones pueden incrementar su tamaño, principalmente con los BFs intravenosos produciendo fistulizaciones a piel, comunicación al seno maxilar, fracturas mandibulares, incluso parestesia del nervio dentario inferior. ¹



Figura 14: Paciente en tratamiento con bisfosfonato IV, ubicación crestal en mandíbula y en flanco vestibular en maxilar.

3.1 Diagnóstico

La ortopantomografía muestra áreas de radiolucidez y radiopacidad mal definidas, así como secuestros óseos, esclerosis o pérdida de la lámina dura y/o ensanchamiento del espacio del ligamento periodontal.³



Figura 15: Ortopantomografía de px con osteonecrosis grado 2.²²

La TC (Tomografía Computarizada) revela con mayor claridad el estado de destrucción del hueso cortical bucolingual, y cuando la lesión es indetectable clínicamente puede ser útil para el diagnóstico de estado temprano de ONMB.³

Marx y col. encontraron relación entre los niveles sanguíneos de C-Telopeptide (CTx) y la administración de bisfosfonatos estableciendo así los fundamentos para la prueba CTX. El CTx es un marcador bioquímico de la reabsorción ósea que consiste en una secuencia de ocho aminoácidos de colágeno liberados por los osteoclastos. La disminución de los niveles de colágeno 1C refleja la citotoxicidad en los osteoclastos por el efecto de los bisfosfonatos. Los valores normales de CTx en adultos oscilan entre 350 y 500 pg/mL, y en pacientes medicados con bisfosfonatos oscila entre 20 a 55 pg/mL, dependiendo del medicamento específico, la dosis, y el número de dosis tomadas.

La utilidad clínica es limitante, en pacientes con cáncer no son fiables por la invasión a tejidos y su constante descomposición de colágeno, así como en pacientes que toman corticoesteroides en enfermedades inmunes ya que estos medicamentos reducen el número de células madres de la médula ósea, alterando

los resultados. La elevación de niveles en sangre de CTx mayor que 150 pg/mL seguido de la discontinuidad de los bisfosfonatos, es asociado con la recuperación de la reabsorción, la cirugía dental bajo estas condiciones no causa ONMB, ya que es suficiente para la curación ósea. Sin embargo, niveles de CTx <100-125 pg/mL presentan riesgo de moderado a alto para osteonecrosis en mandíbula.²³

3.2 Diagnóstico diferencial

Las enfermedades asociadas con exposición de hueso sin historia de tratamiento con bisfosfonatos, son diagnósticos diferenciales para ONMB: alveolitis o alveolo seco, sinusitis, gingivitis, lesiones periapicales, desorden temporomandibular, tumores y metástasis de tumor primario a la mandíbula. Es necesario realizar un examen histopatológico de las lesiones de ONMB para poder descartar diagnósticos diferenciales.. En el examen radiográfico se observan lesiones muy similares a la osteonecrosis, entre ellas, la osteomielitis y la osteoradionecrosis.³

3.3 Localización

La lesión se desencadena posterior a un procedimiento odontológico invasivo, proceso infeccioso, o lesión mucosa que genere una exposición ósea. Es del 1% su promedio de aparición espontánea y la presencia en ambos maxilares simultáneamente es aún más infrecuente.¹

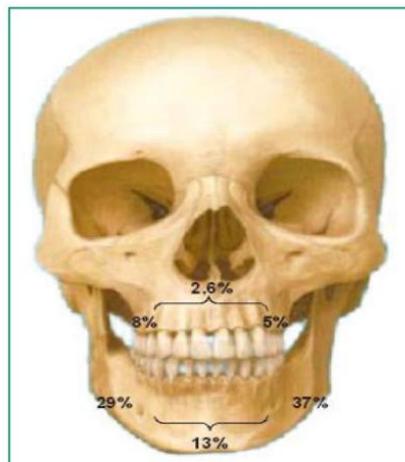


Figura 16: Distribución de la frecuencia en cuanto a localización de las lesiones

3.4 Epidemiología

El riesgo de ONMRM es significativamente mayor (95%) para pacientes que reciben BFs IV que para quienes reciben BFs orales debido a su baja absorción (menor al 1%) siendo el principal factor de riesgo.^{3,1}

Se estima que luego de un período de 3 años, el paciente entra en una zona de riesgo debido al depósito sucesivo incremental a nivel óseo, estableciéndose un tiempo medio para el Zolendronato menor de 12 meses, para el Pamidronato de 14 meses y para el Alendronato de 24 meses.¹

| Tabla 8: Diferencias entre osteonecrosis por bisfosfonatos orales e intravenosos ³ | | |
|--|-------------------------------|----------------------|
| | Bisfosfonatos intravenosos | Bisfosfonatos orales |
| Incidencia | 0.8 - 12% | 0.01 - 0.04% |
| Tiempo de administración | Corto: 9 - 14 meses | Largo: 3 - 10 años |
| Localización | Maxilar / mandíbula posterior | Mandíbula posterior |
| Tamaño de exposición | Mayor tamaño | Menor tamaño |
| Antecedente quirúrgico | 70% | 50% |
| Evolución | Impredecible | Favorable |

3.5 Factores de riesgo:

Se debe tener en cuenta la potencia del fármaco, la dosis consumida ya que año con año el riesgo de desarrollar ONMB aumenta por la acumulación de bisfosfonatos, esto altera e inhibe la remodelación ósea, hay disminuye el suplemento sanguíneo, lo que conduce a la isquemia, necrosis e infección causando necrosis ósea,³ al mismo tiempo hay otros factores a considerar como:

| Tabla 9: Factores de riesgo de ONMB ³ | | |
|--|--|--|
| Factores de riesgo locales | Ejemplos | Características |
| Cirugías | <ul style="list-style-type: none"> - Cirugía periodontal - Cirugía periapical | <p>Los bisfosfonatos inhiben la migración y proliferación de células epiteliales:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Disminuyen la cicatrización • Aumentan el riesgo de infección bacteriana. <p>La activación del remodelado óseo es esencial para la cicatrización.</p> |
| Infección local | <ul style="list-style-type: none"> - Periodontitis activa - Caries dental - Absceso dental - Fracaso de tratamiento endodóntico | Las enfermedades inflamatorias inducen remodelado óseo continuo |
| Historia de trauma | <ul style="list-style-type: none"> - Oclusión: <p>Causa tensión y compresión de las fibras del ligamento periodontal.</p> <p>La lámina dura establece un hueso más denso que es capaz de soportar la tensión.</p> | Los bisfosfonatos previenen la reabsorción lo que resulta en una hipermineralización de la lámina dura con hueso no remodelado |
| Sistémicos | <ul style="list-style-type: none"> - Cáncer: <p>Éstos px reciben tratamientos que afectan sus sistema inmune</p> | Se les administran BFs IV para el control de complicaciones: metástasis ósea, dolor óseo, hipercalcemia |
| Otros | <ul style="list-style-type: none"> - Tabaquismo - Alcoholismo - Deficiente higiene oral | <ul style="list-style-type: none"> - Aumentan la incidencia - Exacerban las condiciones |

3.6 Prevención y tratamiento de ONMB

Los objetivos terapéuticos para el manejo ONMRM están encaminados a mejorar la calidad de vida de los pacientes. La AAMOS y la JADA establecieron estrategias de tratamiento para cada estadio del ONMB

| Tabla 10: Cuidados preventivos antes y durante la administración de BFs ³ | |
|--|--|
| Antes de administración de BFs | Durante la administración de BFs |
| Examen radiográfico (panorámica y periapical completo) | Examen radiográfico (panorámica y periapical completo) |
| Eliminar focos infecciosos para prevenir procedimientos en un futuro cercano: | Instrucción y motivación en higiene oral |

| | |
|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"> • Exodoncias • Cirugías periodontales • Endodoncia • Control de caries • Prótesis (eliminar áreas donde está produciendo mayor presión o fricción) | |
| Proceso de cicatrización de 1 mes | Control de la caries (restauraciones) |
| Instrucción y motivación en higiene oral | Tratamiento endodóntico no quirúrgico si es necesario |
| Para pacientes con cáncer, la terapia antibiótica profiláctica es necesaria | Si los dientes no son restaurables por caries el tratamiento endodóntico no quirúrgico y amputación de la corona es la mejor opción |
| Controles periódicos | Si el diente tiene movilidad grado 1 y 2 realizar ferulización |
| Los bisfosfonatos deben iniciar una vez terminado el tratamiento odontológico completo | Si la movilidad es mayor a 3 hay una alta posibilidad que la osteonecrosis esté presente y el absceso y granulación están tapando el hueso expuesto. La exodoncia y terapia antibiótica es el único recurso. |

| Tabla 11: Tratamiento para pacientes con ONMB según su estadio | |
|---|---|
| Estadíos | Tratamiento |
| Estadio 0 | Educación e instrucción en higiene oral Eliminar cualquier causa inflamatoria dental |
| Estadio 1 | Enjuague bucal: clorhexidina al 0.12% 3 veces al día Educación, motivación e instrucción en higiene oral Tratamiento sistémico con antibióticos: <ul style="list-style-type: none"> • Penicilina V-K 500 mg 4 veces al día continuo o hasta que el dolor e infección sean controlados |
| Estadio 2 | <ul style="list-style-type: none"> • Doxiciclina 100 mg 1 vez al día continuo o hasta que el dolor e infección es controlado • Levofloxacin 500 mg 1 vez al día durante la fase sintomática • Azitromicina 500 mg al día durante la fase sintomática Educación e instrucción en higiene oral No se recomienda realizar desbridamiento por el riesgo de exposición al hueso. |
| Estadio 3 | <ul style="list-style-type: none"> • Doxiciclina 100 mg 1 vez al día continuo o hasta que el dolor e infección es controlado • Levofloxacin 500 mg 1 vez al día durante la fase sintomática |

| |
|---|
| <ul style="list-style-type: none"> • Azitromicina 500 mg al día durante la fase sintomática <p>Educación e instrucción en higiene oral</p> <p>Es necesario recesión ósea (alveolectomía) o en casos muy extremos (mandibulectomía)</p> |
|---|

4 Fármacos antirresortivos

4.1 Pirofosfatos

La introducción clínica de estos compuestos se realiza a partir de la demostración de que los polifosfatos eran capaces de inhibir la cristalización de las sales de calcio.

Posteriormente se describió que un polifosfato natural (pirofosfato inorgánico) presente en el suero y la orina era capaz de ligar el calcio, formando nuevos cristales y prevenir la calcificación. Años después Fleisch y Neuman (1961) postularon que el pirofosfato podría ser el agente que previene en condiciones normales la calcificación de los tejidos blandos y también regular la mineralización ósea; estos compuestos de pirofosfatos eran hidrolizados (fosfatasa) a nivel intestinal siendo inactivos cuando se administraban por vía oral, lo que obligaba a su administración por vía intravenosa.

Proviene del ácido inorgánico pirofosfórico o difosfórico ($H_4P_2O_7$), que contiene dos átomos de P en su molécula, unidos a átomos de oxígeno.²⁴

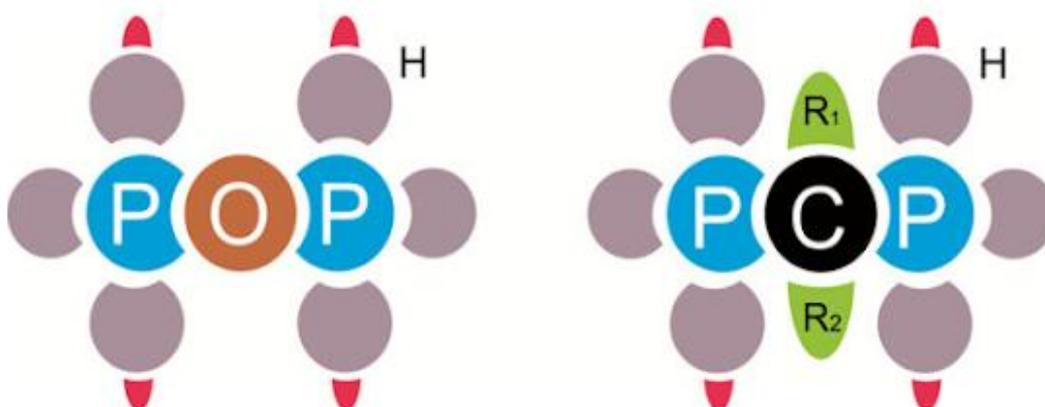


Figura 17: Estructura tridimensional de los pirofosfatos y los bisfosfonatos. El oxígeno es sustituido por el carbono haciéndola más resistente a la ruptura enzimática. Imagen adaptada de Goytia RN y

col. 2009.³

4.2 Bisfosfonatos

Son análogos estructurales del pirofosfato (POP), con un carbono (PCP) reemplazando el oxígeno central, resistentes a enzimas. Disminuyen el proceso normal de reabsorción ósea, se adhieren con facilidad a los cristales minerales de la superficie ósea y se liberan lentamente conforme el hueso va siendo reabsorbido por osteoclastos.^{2,24,3,25}

La relación entre la estructura y potencia antirresortiva establece que la capacidad de los BP para inhibir la resorción ósea depende principalmente de dos propiedades de la molécula: el anclaje de los dos grupos fosfonados que junto con el grupo hidroxilo en posición R1 dan una mayor fijación a la superficie ósea, y la conformación estructural y tridimensional de la cadena lateral en R2, que determina la capacidad para interactuar con otras moléculas específicas y determina su actividad biológica.²⁶

| Tabla 6: Estructura química de los bisfosfonatos ^{2,1,3} | | |
|--|---------------------------------------|---|
| | Función | Estructura |
| Cadena lateral R1 | Unión a hidroxiapatita ósea | |
| Cadena lateral R2 | Determina propiedades antirresortivas | Nitrógeno: 2° generación: aumenta su potencia y su toxicidad siendo asociado a la inducción de Osteonecrosis maxilar por Bisfosfonatos (ONMB) |
| | | NO nitrógeno: 1° generación |

Una vez dentro del osteoclasto, los BP interfieren en diferentes procesos por lo que se clasifican en dos grupos en función de estos mecanismos.²⁶

4.2.1 Mecanismo de acción:

El primer grupo se caracteriza químicamente por no contener un átomo de nitrógeno en su secuencia (clodronato, etidronato y tiludronato). Se adhieren a la hidroxapatita de la fase mineral del hueso maduro; al ser ésta removida por los osteoclastos se incorporan a los mismos para la formación de análogos citotóxicos del adenosín trifosfato (ATP) que contienen P-C-P en los grupos fosfatos beta y gamma del ATP lo que inhibe la resorción ósea y apoptosis del osteoclasto; los bisfosfonatos (BP) son metabolizados en el interior del osteoclasto e incorporados a análogos no hidrolizables de ATP mediante las enzimas aminoacil RNAt sintetasas. La acumulación de estos metabolitos frena la función osteoclástica ocasionando apoptosis^{2,26,25}

En el segundo grupo contienen un átomo de nitrógeno en su cadena lateral R2 (alendronato, pamidronato, risedronato), no son metabolizados y son inhibidores más potentes de la resorción ósea. Interfieren con la vía del mevalonato.(Figura 14). Esta vía metabólica lleva la producción de colesterol en el organismo, produciéndose en su metabolismo intermedio dos compuestos como el farnesildifosfato y el geranilgeranildifosfato, estos metabolitos son necesarios para la adición de GTPasas como: Ras, Rho y Rac, necesarios para la función osteoclástica.²⁶

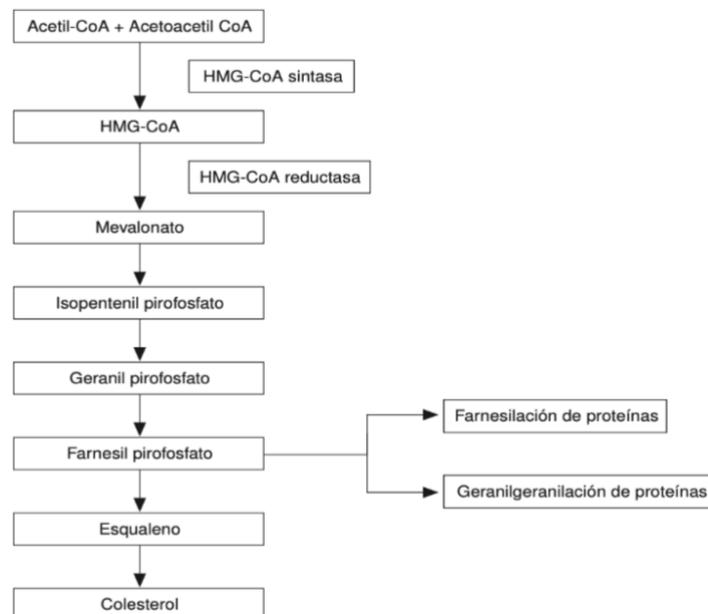


Figura 18: Esquema simplificado de la vía metabólica del mevalonato

4.2.2 Bioactividad de los bisfosfonatos:

La adición de estas pequeñas GTPasas es importante, dada su participación en la regulación de la función, morfología y estructura citoesquelética, así como en la rugosidad de las membranas, transporte de las vesículas y apoptosis de los osteoclastos. Los BP que contienen nitrógeno actuarían frenando la resorción ósea a través de la inhibición de la vía del mevalonato, posiblemente disminuyendo la síntesis de geranilgeranildifosfato y de farnesildifosfato y por tanto impidiendo la prenilación de estas pequeñas proteínas (Ras, Rho y Rac) involucradas en la biología osteoclástica.^{3,1,26}

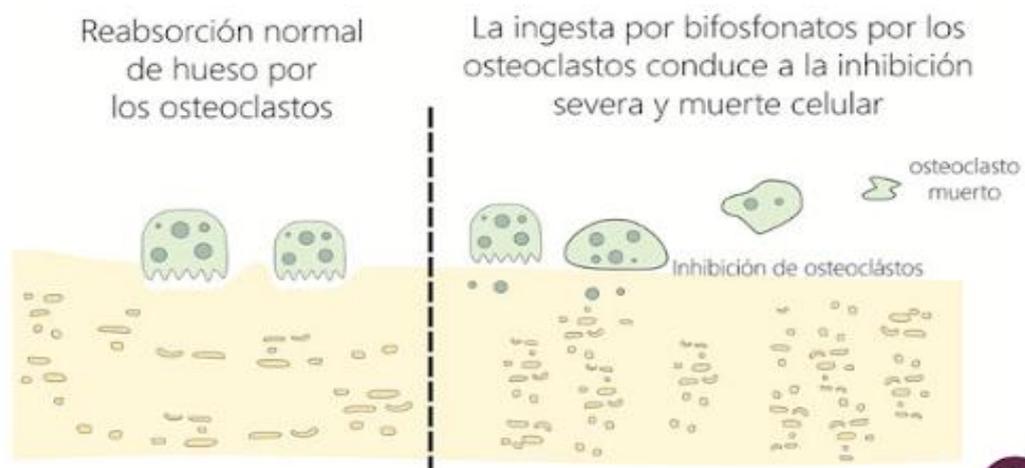


Figura 19: La ingesta de bisfosfonatos por los osteoclastos en el proceso de reabsorción ósea causa muerte celular (apoptosis). Imagen adaptada de R.E. Marx (Ed.) 2006.³

4.2.3 Farmacocinética de los Bisfosfonatos :

Son compuestos que se caracterizan por una baja absorción intestinal (1%-5% de la dosis), pero con alta selectividad de la captación y retención a nivel óseo. Aproximadamente del 30%-70% es absorbido por el hueso inmediatamente y el resto es eliminado por el riñón, esto para los bisfosfonatos intravenosos. Por el contrario, en su administración por vía oral, el porcentaje disponible para el hueso es del 1%-10%, son absorbidos por el intestino delgado, tienen un efecto de goteo en la médula ósea y afectan menos a las células precursoras. La relación de absorción entre los

BFs IV y los BFs orales es de 1 / 0.007, lo que significa que la acumulación y la absorción es 142.8 veces mayor para los BFs-IV que para los BFs-orales en el hueso. (Figura 16)^{26,1}

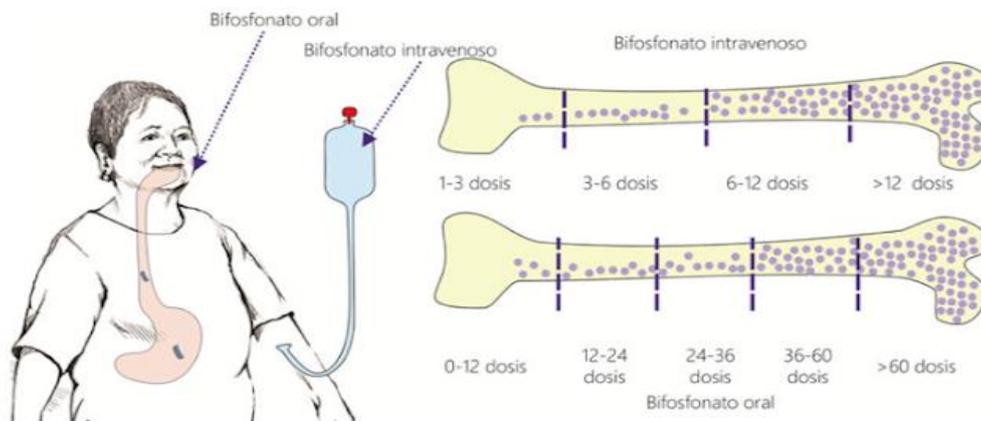


Figura 20: El acumulo de los bisfosfonatos con nitrógeno oral / intravenoso. Las dosis repetidas en un periodo continuo son más rápidas en bisfosfonatos intravenosos que en los orales. Imagen adaptada de R.E. Marx (Ed) 2006.³

| Tabla 6: Tipos de bisfosfonatos aprobados para su uso por la FDA ³ | | | | | | | |
|---|--------------|------------------|---------------------|-----------|-----------------------------|-----------------------|-------------------|
| Generación | Bisfosfonato | Nombre comercial | Indicación primaria | Nitrógeno | Dosis | Vía de administración | Potencia relativa |
| Primera | Etidronato | Didronel | E. Paget | No | 300-700 mg diarios /6 meses | Oral | 1 |
| Segunda | Pamidronato | Aredia | Metástasis ósea | Si | 90 mg/ 3 semanas | Intravenosa | 1000-5000 |
| | Alendronato | Fosamax | Osteoporosis | Si | 10 mg/día 70 mg/ semana | Oral | 1000 |
| | Clodronato | | Metástasis ósea | No | 800 mg/día 5 días | Intravenoso | 10 |
| | Tiludronato | Skelid | E. Paget | No | 400 mg diarios /3 meses | Oral | 50 |
| Tercera | Reisedronato | Actonel | Osteoporosis | Si | 2.5 mg/día 150 mg/mes | Oral | 1000 |
| | Zolendronato | Zometa | Metástasis ósea | Si | 4 mg/ 3 semanas | Intravenosa | 1000 |

4.2.4 Etidronato ¹⁷

4.2.4.1 Mecanismo de acción:

Reduce la resorción ósea disminuyendo el metabolismo óseo y frena el remodelado

4.2.4.2 Farmacocinética:

Se distribuye rápidamente y se concentra en el tejido óseo. No se metaboliza de forma apreciable y aproximadamente el 50% se excreta por vía renal en las primeras 24 horas. La semivida de eliminación es de unas 6 horas y el tiempo de retención ósea es de 3 a 6 meses.

4.2.4.3 Tratamiento

| Tabla 12: Enfermedad de Paget | | |
|--------------------------------------|----------------|---|
| Vía de administración | Dosis ponderal | Dosis recomendada |
| Oral | < 20 mg/kg/día | 5-10 mg/kg/día <6 meses o 11-20 mg/kg/día <3 meses |

El etidronato absorbe los cristales de hidroxapatita interfiriendo su crecimiento, disminuye el gasto cardíaco asociado

| Tabla 13: Tratamiento para la osificación heterotrófica resultante de una lesión espinal | | |
|---|-----------------|---|
| Vía de administración | Edades | Dosis recomendada |
| Oral | Niños y adultos | 20mg/kg/día 1 dosis 2 semanas Seguido 10mg/kg/día por 10 semanas más |

Los tratamientos de duración superior al año están asociados a un síndrome raquíctico reversible.

Este medicamento absorbe los cristales de hidroxapatita y retarda el remodelado del hueso heterotópico

| Tabla 14: Tratamiento de la osificación heterotrópica después de la artroplastía de cadera | | |
|---|----------------|--|
| Vía de administración | Dosis ponderal | Dosis recomendada |
| Oral | < 20 mg/kg/día | 20mg/kg/día preoperativa por 1 mes y postoperativa por 3 meses |

Absorbe los cristales de hidroxapatita y retarda el remodelado del hueso heterotópico

| Tabla 15: Tratamiento de la hipercalcemia asociada a neoplasias malignas | | |
|---|----------------|--|
| Vía de administración | Dosis ponderal | Dosis recomendada |
| Oral | <20 mg/kg/día | 20mg/kg/día 1 dosis por 30 días, si es necesario prologar, no más de 90 días |
| Intravenoso | | 7.5 mg/kg 1 vez al día por 3 días |

La administración VO sirve para mantener las concentraciones plasmáticas dentro de la normalidad.

Disminuye la resorción ósea anormal que ocasiona la hipercalcemia asociada a la neoplasia

| Tabla 16: Tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica: | | |
|--|----------------|-------------------------------------|
| Vía de administración | Dosis ponderal | Dosis recomendada |
| Oral | <20 mg/kg/día | 400 mg 1 dosis al día por 2 semanas |

| Tabla 17: Prevención de la osteoporosis inducida por corticoides | | |
|---|----------------|--|
| Vía de administración | Dosis ponderal | Dosis recomendada |
| Oral | <20 mg/kg/día | 400 mg 1 dosis por 14 días combinado con carbonato calcico seguidas de 76 días con calcio, repetir ciclo 3 veces por 1 año |
| Intravenoso | | 2.5 - 4.9 mg/dl *no administrar a px renales con concentraciones de creatinina >5mg/dl |

4.2.5 Clodronato ²⁷

4.2.5.1 Mecanismo de acción

Inhiben la resorción ósea por parte de los osteoclastos

4.2.5.2 Absorción:

Su absorción gastrointestinal es baja (2 % aprox.) . Se absorbe rápidamente, y tras una dosis única la concentración plasmática máxima se alcanza en 30 minutos.

4.2.5.3 Distribución y eliminación:

La unión del clodronato a las proteínas plasmáticas es baja, y su volumen de distribución es de 20-50 litros. Se distribuye con una semivida de 2 horas y se elimina a través de los riñones.

Aproximadamente el 80 % del clodronato absorbido se detecta en orina a los pocos días. La sustancia unida al hueso (aproximadamente un 20 % de la cantidad absorbida) se excreta más lentamente, y el aclaramiento renal es aproximadamente un 75 % del aclaramiento plasmático.

| Tabla 18: Tratamiento de la hipercalcemia secundaria a neoplasias malignas | |
|---|---|
| Vía de administración | Dosis recomendada |
| Intravenoso | D.Inicial: 2.400mg – 3.200 mg diarios reduciendo hasta 1.600 mg para mantener normocalcemia |

| Tabla 19: Tratamiento de la osteólisis secundaria a neoplasias malignas | |
|--|---|
| Vía de administración | Dosis recomendada |
| Oral | D.Inicial: 1600mg diarios, puede aumentarse hasta <3.200 mg diarios |

4.2.6 Tiludronato ²⁸

4.2.6.1 Mecanismo de acción:

Inhibe los osteoclastos a través de dos mecanismos: la Interrupción de la estructura del anillo del citoesqueleto por la inhibición de la proteína tirosina-fosfatasa, lo que causa el desprendimiento de los osteoclastos a partir de la superficie del hueso y al mismo tiempo inhibe la bomba osteoclástica de protones.

4.2.6.2 Farmacocinética:

Con las dosis IV se absorbe rápidamente con concentraciones plasmáticas máximas de 3 mg/mL que ocurren en 2 horas.

El equilibrio en hueso se alcanza hasta después de 30 días de tratamiento. Con concentraciones plasmáticas entre 1 y 10 mg/L; se une en 90% a las proteínas de suero humano (principalmente a la albúmina).

4.2.6.3 Farmacodinamia:

La principal vía de eliminación es la orina. Aproximadamente el 60% de la dosis se excreta en la orina en un plazo de 13 días

4.2.6.4 Indicaciones y posología:

| Tabla 20: Tratamiento de la enfermedad de Paget | |
|--|--------------------------|
| Vía de administración | Dosis recomendada |
| Intravenosa | 400mg al día |
| Oral | 400mg al día por 3 meses |

Los suplementos de calcio o minerales se deben tomar por lo menos 2 horas antes o dos horas después del tiludronato. Los antiácidos que contengan magnesio o aluminio, se deben tomar al menos dos horas después de la administración de tiludronato.

Se ha informado de osteonecrosis mandibular en pacientes tratados con bisfosfonatos. La mayoría de los casos han sido en pacientes con cáncer sometidos a procedimientos dentales, pero algunos han ocurrido en pacientes con osteoporosis posmenopáusica u otros diagnósticos. Los factores de riesgo conocidos para la osteonecrosis incluyen un diagnóstico de cáncer, terapias concomitantes (por ejemplo, quimioterapia, radioterapia, corticosteroides), y trastornos comórbidos (enfermedad dental, anemia, coagulopatía, infección preexistente). La mayoría de los casos reportados han sido en pacientes tratados con bisfosfonatos por vía intravenosa, pero algunos han sido en pacientes tratados por vía oral.

En los pacientes que desarrollen osteonecrosis de la mandíbula durante un tratamiento con bisfosfonatos, la cirugía dental puede agravar la condición. En estos pacientes que requieren intervenciones dentales, no hay datos disponibles que sugieran que la interrupción del tratamiento con bisfosfonatos reduce el riesgo de osteonecrosis de la mandíbula.

4.2.7 Pamidronato ²⁹

4.2.7.1 Mecanismo de acción

Se fija a la matriz ósea mineralizada (a los cristales de hidroxiapatita principalmente) reduciendo la solubilidad de la matriz y la resorción osteoclástica. Bloquea la fijación de los preosteoclastos a la matriz mineralizada, evitando que se transformen en osteoclastos maduros. Reduce la remodelación ósea y cuando se administra en condiciones de hidratación adecuadas favorece la excreción urinaria de calcio.

4.2.7.2 Farmacocinética

Es bifásica: tiene una semi-vida de la fase alfa entre 1.8 y 3.5 horas y en la fase beta de 20 a 35 horas.

El 46% del fármaco se excreta sin alterar en la orina de 120 horas, mientras que el resto es retenido en el cuerpo.

El 100% de la dosis es eliminada a través de los riñones.

4.2.7.3 Indicaciones y posología

| Tabla 21: Tratamiento de la hipercalcemia | | |
|--|-----------------------|---|
| Tipo de hipercalcemia | Vía de administración | Dosis recomendada |
| Asociada a un tumor | Intravenosa | Calcio en suero de 12-13.5mg/dl: unidosis de 60 o 90 mg Calcio en suero de 12-13.5mg/dl: unidosis de >90mg |
| Por hiperparatiroidismo primario | Intravenosa | Unidosis de 15 a 60 mg |
| Por Insuficiencia renal terminal | Intravenosa | 30-60mg para recuperar los niveles de calcio en 3 días |

Fuerte hidratación salina para que el volumen de orina sea de más de 2 litros por día.

| Tabla 22: Tratamiento de la enfermedad de Paget | |
|--|-------------------|
| Vía de administración | Dosis recomendada |
| Intravenosa | 30 mg por 3 días |

| Tabla 23: Tratamiento de las metástasis osteolíticas: | | |
|--|-----------------------|--|
| Metástasis | Vía de administración | Dosis recomendada |
| Mieloma múltiple | Intravenosa | 90 mg 1 dosis al mes |
| Cáncer de mama | Intravenosa | 90 mg al mes 1 dosis cada 3-4 semanas por 2 horas durante 12 meses (reduce complicaciones esqueléticas y dolor óseo) |

| Tabla 24: Tratamiento de osteoporosis | | |
|--|-----------------------|---|
| Tipo de osteoporosis | Vía de administración | Dosis recomendada |
| Por corticoesteroides | Intravenosa | 30 mg unidosis cada 3 meses por 1 año |
| Postmenopáusica | Oral | 45-60mg hasta alcanzar una dosis media de 157.50 ± 9.28 mg/año (rango 120-180 mg) en un mes y también infusiones trimestrales de 45 a 60 mg o semestrales de 90 mg. |
| | Oral | 50 mg/día durante 2 semanas cada 4 meses y 300 mg/día durante 4 semanas cada 4 meses durante 2 años. |

Existen casos de osteonecrosis mandibular por bisfosfonatos intravenosos, incluyendo el pamidronato. Éstos pacientes por lo regular están bajo tratamiento quimioterápico y corticoides, siendo factores de riesgo para la osteonecrosis. La osteonecrosis mandibular depende de la situación de la boca (extracciones dentales, enfermedad periodontal, traumas locales incluyendo prótesis mal ajustadas). Se recomienda a todos los pacientes con cáncer que vayan a ser tratados con pamidronato que mantengan una buena higiene oral y sean revisados regularmente con su dentista. Durante el tratamiento con pamidronato, los pacientes deben evitar procedimientos dentales invasivos.

4.2.8 Alendronato ³⁰

4.2.8.1 Mecanismo de acción

Inhibe la resorción ósea osteoclástica sin efecto directo sobre la formación de hueso. La fijación de los osteoclastos no se ve afectada y se localiza en sitios de resorción activa

| Tabla 25: Tratamiento de osteoporosis posmenopáusica. | |
|--|-------------------|
| Vía de administración | Dosis recomendada |
| Oral | 70 mg a la semana |

Reduce el riesgo de fracturas vertebrales y de cadera.

Debe tomarse al menos 30 minutos antes de la primera comida, bebida o medicación del día, sólo con agua del grifo. Es probable que otras bebidas (incluyendo agua mineral), comidas y algunos medicamentos reduzcan la absorción del ácido alendrónico.

4.2.9 Risedronato ³¹

4.2.9.1 Mecanismo de acción:

Se fija a la hidroxiapatita ósea e inhibe la resorción ósea mediada por los osteoclastos.

Se reduce el recambio óseo mientras la actividad osteoblástica y la mineralización ósea se mantienen.

| Tabla 26: Tratamiento de osteoporosis posmenopáusica | |
|---|---|
| Vía de administración | Dosis recomendada |
| Oral | 35 mg a la semana *considerar suplementación de calcio y vitamina D |

La eficacia de los bisfosfonatos en el tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica se relaciona con la baja densidad mineral ósea y/o una fractura previa.

Se han descrito casos de osteonecrosis maxilar, asociados a una extracción dental y/o infección local (incluida osteomielitis) en pacientes con cáncer que han recibido diferentes tratamientos incluyendo administración intravenosa primaria de bisfosfonatos. La mayoría de estos pacientes estaban recibiendo también tratamiento con quimioterapia y corticosteroides. También se han descrito casos de osteonecrosis maxilar en pacientes con osteoporosis en tratamiento con bisfosfonatos orales.

4.2.10 Zoledronato ³²

Afinidad hacia los cationes divalentes, acumulándose en hueso e impidiendo la resorción ósea por osteoclastos. Inhibe la liberación de calcio y la osteoporina sistémica producida por la artritis.

Con la administración IV de una dosis se observa la rápida desaparición del fármaco en la circulación sanguínea; éste se une al hueso mineralizado, se elimina renalmente

Se observan pequeñas concentraciones plasmáticas de zolendronat, indican que está siendo liberado de sus lugares de unión en hueso eliminados por la orina

Se une en un 22% a las proteínas del plasma y no se metaboliza siendo excretado como tal a través de la orina

| Tabla 27: Tratamiento de la Enfermedad de Paget | |
|--|----------------------------|
| Vía de administración | Dosis recomendada |
| Oral | 30 mg durante 60 días |
| Intravenoso | 4-5 mg unidosis por 15 min |

| Tabla 28: Tratamiento de la hipercalcemia inducida por tumores | |
|---|---|
| Vía de administración | Dosis recomendada |
| Intravenosa | 4 mg diluido 100 ml de cloruro sódico al 0,9 % p/V estéril o solución de glucosa al 5 % p/V unidosiss |

Prevención de eventos relacionados con el esqueleto en pacientes con procesos malignos avanzados con afectación ósea.

| Tabla 29: Prevención de eventos relacionados con el esqueleto en pacientes con procesos malignos avanzados con afectación ósea. | |
|--|-------------------|
| Vía de administración | Dosis recomendada |

| | |
|-------------|--|
| Intravenosa | 4 mg diluido 100 ml de cloruro sódico al 0,9 % p/V o solución de glucosa al 5 % p/V por 15 minutos mínimo, cada 3 ó 4 semanas. Debe administrarse diariamente un suplemento oral de calcio de 500 mg y 400 UI de vitamina D. |
|-------------|--|

5 CONCLUSIÓN

La homeostasis ósea depende de la coordinación entre las funciones propias de las células presentes en el hueso, la pérdida de este equilibrio según la etiopatogenia de cada una de las enfermedades osteolíticas se busca sea restaurado con la acción de los bisfosfonatos según las características de cada uno de ellos que mejor se adecúen a la enfermedad; sin embargo es preciso conocer la historia clínica del paciente, el diagnóstico, el tiempo de evolución, qué bisfosfonato está consumiendo y cuánto tiempo lleva bajo tratamiento médico previo a realizar cualquier intervención odontológica que pueda traer consigo consecuencias negativas para el paciente. En caso de ser necesarias, se pueden mandar a realizar algunas pruebas que nos ayuden a terminar de definir el protocolo a seguir con cada paciente, como la prueba CTX que aunque como tal no mida el riesgo de llegar a padecer osteonecrosis, si nos indica los niveles de reabsorción ósea que tiene el paciente; al mismo tiempo debemos saber determinar el costo – beneficio en cuanto al estado actual del paciente y los tratamientos odontológicos necesarios así como las consecuencias que pueden o no presentarse.

6 Bibliografía

1. *Osteonecrosis de los maxilares inducida por bifosfonatos; lo que el odontólogo debe saber hoy: pautas y protocolos*. Giribone, Jorge y Catagnetto, Pedro. 21, Mayo de 2013, *Odontoestomatología*, Vol. XV, págs. 45-58. <http://www.scielo.edu.uy/pdf/ode/v15n21/v15n21a06.pdf>.
2. Rang, H.P., y otros. *Rnag y Dale Farmacología*. 8°. Barcelona : Elsevier, 2016. págs. 439-447.
3. *Osteonecrosis de los maxilares: fisiopatología, diagnóstico y tratamiento*. Cortes Motta, M y Fernandez Grisales , R. 2016, *CES Odontológica*, págs. 65-77. <http://www.scielo.org.co/pdf/ceso/v29n2/v29n2a08.pdf>.
4. Brance, Maria L. *Estudio del mecanismo de acción de monofluorofosfato de sodio sobre la remodelación ósea en ratas. Evaluación del efecto combinado con drogas anti-reabsorptivas*. Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Rosario. 2014. Tesis Doctoral de Ciencias Biomédicas. <https://rephip.unr.edu.ar/bitstream/handle/2133/10179/brance.pdf?sequence=3&isAllowed=y>.
5. Ángeles Castellanos, Pelaez, Garcia y Bringas, Sanchez. *Morfología Humana*. [ed.] Universidad Naciona Autónoma de México. s.l. : Médica panamericana S.A de C.V., 2022.
6. Universidad de Zaragoza. *Histología*. [En línea] 2016. http://wzar.unizar.es/acad/histologia/paginas_hg/07_TejOseo/TOCel_20etq.htm.
7. *Remodelación ósea*. Mandalunis, P.M. 1, Buenos Aires : s.n., 2006, Actualizaciones en Osteología, Vol. 2, págs. 16-18.
8. Omi, Maiko y Mishina, Yuji. Wiley Online Library. *Oral Science International*. [En línea] <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/osi2.1078>.
9. *Bases fisiológicas de la regeneración ósea I: Histología y fisiología del tejido óseo*. Fernandez Tresguerres, Hernandez Gil y Alobera Gracia. Febrero de 2006, *Medicina oral. patología oral. cirugía bucal*. https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1698-69462006000100011.
10. Arboleya, Luis y Castañeda, Santos. *Reumatología clínica*. *ResearchGate*. [En línea] *Osteoinmunología*, 30 de Mayo de 2013. https://www.researchgate.net/figure/Molecular-signals-with-a-key-role-in-osteoblast-differentiation-and-activation-MyoD_fig3_237003642.
11. Osta, Bilal. *ResearchGate*. [En línea] 05 de Diciembre de 2014. https://www.researchgate.net/figure/Osteoclastogenesis-Osteoclastogenesis-is-a-multi-step-process-regulated-by-a-sequential_fig16_278382914.
12. *Regulación del proceso de remodelado óseo*. Reyes Garcia , R., Rozas Moreno, P y Muñoz Torres, M. 1, España : Elsevier, Enero de 2008, *Revista Española de Enfermedades metabólicas óseas*, Vol. 17, págs. 10-14. 10.1016/S1132-8460(08)71132- 2.
13. Vinay , Kumar, Abbas, Abul K. y Aster, John C. *Fracturas de huesos: definición y proceso de curación en tres pasos*. 10. s.l. : Elsevier, 2021, págs. 1.183-1.185.

<https://www.elsevier.com/es-es/connect/medicina/patologia-anatomia-huesos-como-securan-las-fracturas>.

14. Aula de Anatomía. [En línea] <https://www.auladeanatomia.com/es/sistemas/283/mandibula>.

15. Ruiz, Liard. *Latarjet. Anatomía Humana*. 5°. s.l. : Médica Panamericana, 2004. págs. 84-85, 91. Vol. Tomo 1.

16. Alamy. [En línea] <https://www.alamy.es/ilustracion-de-la-mandibula-esta-es-una-vista-medial-etiquetado-ilustracion-de-asklepios-atlas-de-la-anatomia-humana-image334947452.html>.

17. VADEMECUM. *Etidronato*. [En línea] Centro colaborador de La Administración Nacional de Medicamentos, alimentos y Tecnología Médica -ANMAT, Diciembre de 2013. <https://www.iqb.es/cbasicas/farma/farma04/e034.htm>.

18. *Osteoporosis. Concepto. Etiopatogénia. Clínica*. Sosa Henríquez, M. y Díez Pérez, A. 9°, s.l. : Doyma, 2006, MEDICINE. <https://www.fesemi.org/sites/default/files/documentos/publicaciones/extra-medicine-ovi-osteoporosis.pdf>.

19. Sociedad Española de Reumatología. *Osteoporosis*. Madrid : Fundación Española de Reumatología, 2017. https://inforeuma.com/wp-content/uploads/2017/04/59_Osteoporosis_ENFERMEDADES-A4- v04.pdf.

20. *Metástasis en hueso maxilar superior de adenocarcinoma de esófago: Presentación de un caso clínico*. Sánchez Jiménez, Juan, y otros. Julio de 2005, *Medicina oral. patología oral. Cirugía bucal*. https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1698-44472005000300011.

21. *Enfermedad de Paget ósea. Ámbito farmacéutico. Farmacoterapia*. Lozano, José A. 1, Enero de 2007, *OFFAR*, Vol. 26. <https://www.elsevier.es/es-revista-offarm-4-articulo-enfermedad-paget-osea-13097332>.

22. *Revista Española de Cirugía Oral y Maxilofacial*. [En línea] Elsevier, 2018. <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-espanola-cirurgia-oral-maxilofacial-300-articulo-manejo-osteonecrosis-maxilar-asociada-al-S113005581730028X>.

23. *La prueba CTX como factor de riesgo en el diagnóstico y tratamiento de osteonecrosis de maxilares inducida por el uso de bisfosfonatos*. Lorz Ulloa, P y Varela Guillen, R. 2015, *International Journal of Dental Sciences*, págs. 41-51. <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=499550301006>.

24. Chain, Yamil y Illanes, Luis. *Radiofármacos en medicina nuclear. Fundamentos y aplicación clínica*. Buenos Aires : Universidad de la Plata, 2015.

25. Lauren L., Brunton y Randa Hillal, Dansasn. *Goodman y Gillman, Las bases farmacológicas de la terapéutica*. 13°. s.l. : McGraw Hill Education, 2018.

26. *Bases moleculares del mecanismo de acción de los bisfosfonatos*. Hawkins Carranza, F. y Jodar Gimeno, E. 5, España : Elsevier, Septiembre de 2000, *Revista Española de*

Enfermedades Metabólicas Óseas , Vol. 9, págs. 169-171. <https://www.elsevier.es/es-revista-reemo-70-articulo-regulacion-del-proceso-de-remodelado-13114862>.

27. VADEMECUM. *Clodróxico ácido*. [En línea] Enero de 2015. <https://www.vademecum.es/principios-activos-clodronico+acido-m05ba02-us>.

28. VADEMECUM. *Tiludronato*. [En línea] Marzo de 2015. <https://www.iqb.es/cbasicas/farma/farma04/t013.htm>.

29. VADEMECUM. *Pamidronato*. [En línea] Centro colaborador de La Administración Nacional de Medicamentos, alimentos y Tecnología Médica -ANMAT, Abril de 2011. <https://www.iqb.es/cbasicas/farma/farma04/p002.htm>.

30. VADEMECUM. *Ácido alendróxico*. [En línea] Enero de 2016. <https://www.vademecum.es/principios-activos-alendronico+acido-m05ba04-us>.

31. VADEMECUM. *Risedróxico ácido*. [En línea] Marzo de 2019. <https://www.vademecum.es/principios-activos-risedronico+acido-m05ba07>.

32. VADEMECUM. *Zoledronato*. [En línea] Centro colaborador de La Administración Nacional de Medicamentos, alimentos y Tecnología Médica -ANMAT, Enero de 2009. <https://www.iqb.es/cbasicas/farma/farma04/z015.htm>.

33. *Emerging antiresorptive medications and their potential implications for dental surgeries*. Aminoshariae, Anita, Donaldson, Mark y Horan, Michael. s.l. : Elsevier, July de 2022, The Journal of the American Dental Association. <https://doi.org/10.1016/j.adaj.2021.12.008>.

34. *Interventions for managing medication - related osteonecrosis of the jaw*. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Beth-Tasdogan, NH, Mayer, B y Zolk, O. 2017. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012432.pub2>.

35. *Antiresorptive Drug-Related Osteonecrosis of the Jaw* . Uyanne, Jettie y Colonya C., Calhoun. 2014, *Dental Clinics of North America*, Vol. 58, págs. 369-384. <https://doi.org/10.1016/j.cden.2013.12.006>.