



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO



**FACULTAD DE ODONTOLOGÍA**

OSTEONECROSIS MEDIADA POR FÁRMACOS.  
PRESENTACIÓN DE UN CASO CLÍNICO Y REVISIÓN DE LA  
LITERATURA.

**TESINA**

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

**CIRUJANA DENTISTA.**

P R E S E N T A:

ARIEL AMAIRANY GUILLÉN MALDONADO

TUTOR: DR. LUIS FERNANDO JACINTO ALEMÁN  
ASESOR: MTRO. EMILIANO JURADO CASTAÑEDA



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.

## ÍNDICE

INTRODUCCIÓN	2
OBJETIVO GENERAL	3
CAPITULO 1. ANTECEDENTES HISTÓRICOS	4
CAPITULO 2: ¿QUÉ ES LA OSTEONECROSIS?	6
DEFINICIÓN	6
EPIDEMIOLOGÍA	6
ETIOPATOGENIA	7
MANIFESTACIONES CLÍNICAS E IMAGENOLÓGICAS	8
FACTORES DE RIESGO	10
MEDICAMENTOS QUE INDUCEN A LA NECROSIS ÓSEA	11
DIAGNÓSTICO	15
TRATAMIENTO	16
TRATAMIENTO COADYUVANTE	17
PRONOSTICO Y PREVENCIÓN DE LA ENFERMEDAD	17
CAPITULO 3. ENFERMEDADES CON TRATAMIENTO DE BIFOSFONATOS.	19
OSTEOPOROSIS.	19
OSTEOPENIA	20
ENFERMEDAD DE PAGET	20
OSTEOGÉNESIS IMPERFECTA	21
DISPLASIA FIBROSA	21
MIELOMA MÚLTIPLE (MM)	22
CANCER DE PRÓSTATA	23
CÁNCER DE MAMA:	23
CAPÍTULO 4. PRESENTACIÓN DEL CASO CLÍNICO	25
CONCLUSIONES	26
REFERENCIAS	27

## INTRODUCCIÓN

Los medicamentos que ayudan en el tratamiento de patologías óseas se han convertido en unos de los fármacos más utilizados a nivel mundial, debido a que cada vez son más las personas que los emplean. En el año 2003, se reportó por primera vez la aparición de una lesión en el hueso asociada a la administración de estos fármacos en pacientes con osteoporosis, a la que se le dio el nombre de osteonecrosis maxilar inducida por bifosfonatos. Estas lesiones se caracterizan principalmente por la exposición y necrosis del hueso de la mandíbula y/o el maxilar, y que normalmente se presentaban luego de una extracción dental. Posteriormente se propuso una estadificación para estas lesiones (del 0 al 3), y se basa en la severidad de los síntomas y en la extensión de los hallazgos clínicos e imagenológicos y de las zonas anatómicas afectadas. Mas tarde se identificaron otros medicamentos que eran administrados en enfermedades diferentes como el Cáncer, Enfermedad de Paget, Displasia fibrosa, entre otras, cuyo efecto era el provocar las mismas lesiones. A esta lista se sumaron los antirresortivos como el Denosumab, los fármacos antiangiogénicos, los inhibidores mTOR, etc. Razón por la cual, en el año 2014, la Asociación Americana de Cirujanos Maxilofaciales (OMAM) propuso el termino de Osteonecrosis Maxilar Relacionada a Medicamentos (ONMRM), misma que actualmente es la definición más utilizada a nivel mundial. Este trastorno estableció nuevos criterios diagnósticos los cuales consisten en: a) Que el paciente este bajo tratamiento actual o previo con agentes antiangiogénicos o antirresortivos, b) que haya tejido óseo expuesto y puede haber o no presencia de fistulas extraorales o intraorales provenientes del tejido óseo en el área maxilofacial con una persistencia mayor a 8 semanas y c) ausencia de antecedentes de radioterapia o enfermedad metastásica en los maxilares. La intención principal de este trabajo es que como cirujanos dentistas tenemos que conocer estos medicamentos, identificar las enfermedades donde se hace uso de estos medicamentos y reconocer las características clínicas e imagenológicas con las que podemos identificar una lesión por osteonecrosis en el consultorio dental.

## OBJETIVO GENERAL

Describir las características clínicas, imagenológicas y fármacos asociados con la osteonecrosis mediada por medicamentos; así como presentar un caso clínico.

## CAPITULO 1. ANTECEDENTES HISTÓRICOS

La osteonecrosis ha sido documentada con numerosos casos desde hace casi dos siglos, aunque en ese entonces no era asociada a medicamentos; ya se tenía registros de lesiones en hueso producto de la exposición al fosforo<sup>1</sup>. Fue en el año de 1838 cuando se observó por primera vez en trabajadores de la industria de fosforo, fabricantes de cerillas, mineros, fabricantes de fuegos artificiales y municiones o donde se manipulaba el fosforo blanco y pirofosfatos este padecimiento. Este grupo en particular manifestaban secuestros óseos que se caracterizaban por necrosis extensa y supuración en la región mandibular. Lorinser fue el primero en describirla y nombrarla en el año de 1845. Debido a que todos los pacientes que lo presentaban tenían en común la extrema exposición al elemento, por lo cual se le denominó como fosfonecrosis. Posteriormente un siglo después en el año de 1944 Kennon y Hallem también registran casos de lesiones en maxila y mandíbula con mayor incidencia en esta última, igualmente asociada a la exposición al fosforo y con las mismas características de necrosis y supuración.<sup>2</sup>

Fue hasta el año 2003 cuando se empezaron a registrar casos de necrosis ósea asociada a medicamentos. Marx fue el primero que reportó los casos de necrosis mandibular, en un artículo publicado por la División de Cirugía Oral y Maxilofacial de la Universidad de Miami. En este manuscrito se expuso los hallazgos clínicos de 36 pacientes que presentaron “hueso avascular expuesto y con sintomatología dolorosa” todos los pacientes coincidían con estar bajo terapia de pamidronato o zolendronato.<sup>3</sup> Marx también plasmó datos como la dosis y vía de administración de los medicamentos, y se percató de que las lesiones aparecían posterior a la extracción de dientes dolorosos, dejando un hueso expuesto y de difícil cicatrización. Éste fue el caso en 28 pacientes, el resto de ellos presentó hueso expuesto espontáneamente.

Marx resaltó su especial interés en cuidar la administración de estos medicamentos, específicamente los que se administraban vía intravenosa, pues se percató de que los Bifosfonatos (BF) como el etidronato, el residronato y el tiludronato, medicamentos de primera generación de BF y que eran los de mayor uso para la osteoporosis en ese momento, no causaban necrosis ósea en los maxilares. Sin embargo, con la aprobación de la Food and Drugs Administration (FDA) para el uso de BF de tercera generación pamidronato y el zoledronato en 2001, para tratar la hipercalcemia maligna por vía de administración intravenosa, se comenzó a observar este hueso expuesto y necrótico en los pacientes con este tratamiento.<sup>4</sup> Esto porque entre sus componentes se encontraba una molécula de nitrógeno que no se metabolizaba y se fijaba en hueso y tejidos blandos, lo que hacía a estos medicamentos más potentes y con un efecto continuo que da como resultado necrosis ósea.

Para 2004 Ruggiero y Cols. reportaron 63 casos más, todos asociados al uso de BF intravenosos; la mayoría de las lesiones que observaron en estos pacientes, igual que en los reportes de Marx, eran producto de un alveolo que no cicatrizaba.<sup>3,4</sup> En esta publicación a diferencia de la del doctor Marx, ya nos presentan una valoración radiográfica de las lesiones, en donde observaban importantes cambios en el patrón trabecular, describe cómo es que pueden verse radiográficamente e incluso ya nos presentan valoración histológica más enfocada en encontrar evidencia de enfermedad metastásica a lo cual las pruebas resultaban negativas, y también nos habla de un tratamiento, donde, la mayoría de los caso se trataron de manera quirúrgica-mutilante (extensión por prevención o secuestrectomías). Ese mismo año Robbinsson describe las características clínicas y los factores de riesgo; Greenberg informa las consideraciones más importantes y es el primero en sacar un comunicado dirigido a médicos oncólogos y cirujanos dentistas alertando sobre el uso de los BF y su relación con la osteonecrosis. Posteriormente en 2005 Ficara, establece signos y síntomas que presentaba el periodonto asociado a ON por medicamentos, describió la presencia de úlceras bucales sin cicatrización, avulsión y movilidad dental, más tarde Melo y Obied consicieron a la osteonecrosis una alteración del sistema hemostático que presenta el hueso, describiéndola como “los cambios que sufren los tejidos en la mucosa bucal, encontrando hipoxia, hipocelularidad, hipovascularidad, tejidos colapsados y heridas crónicas sin sanar”. Otolina y Colsen recomendaron realizar procedimientos quirúrgicos antes de comenzar el tratamiento con BF. Cinco años después en 2010, Ruganni, describe los cambios en el trabeculado óseo inducido por el pamidronato y zoldronato, observando disminución de la densidad ósea, y pérdida del trabeculado esponjoso hasta llegar a la fractura de tipo patológico.<sup>4</sup>

## CAPITULO 2: ¿QUÉ ES LA OSTEONECROSIS?

### DEFINICIÓN

La osteonecrosis es un trastorno caracterizado por la muerte de las células que conforman el tejido óseo (células madre hematopoyéticas, células de revestimiento que posteriormente se diferencian en osteoclastos y osteoblastos). Se asocia la mayoría de las veces a la reducción del flujo sanguíneo en una parte del hueso, lo cual puede promover el desarrollo de secuestros óseos.<sup>5</sup>

La osteonecrosis puede ser asociada a distintos padecimientos o condiciones, los cuales se pueden agrupar como:

- Osteonecrosis por enfermedades: anemia drepanocítica, lupus eritematoso sistémico, enfermedad, trastornos de coagulación, enfermedad de Gaucher, enfermedad de Legg-Calvé-Perthes.
- Osteonecrosis por trauma grave: Fractura o dislocación que afecte el riego sanguíneo
- Osteonecrosis idiopática: cuando se presenta sin una causa conocida
- Osteonecrosis por medicamentos: bifosfonatos, esteroides intravenosos, radioterapia, quimioterapia y algunos medicamentos para VIH.<sup>12</sup>

En cuanto a la necrosis por medicamentos tenemos que existen diferentes definiciones para describir esta condición siendo la más utilizada la de la Asociación Americana de Cirujanos Orales y Maxilofaciales (AAOMS-2007 por sus siglas en inglés) “Osteonecrosis en los Maxilares Relacionada a Bifosfonatos” (ONMRB). Sin embargo, a partir del año 2014 la AAOMS-2014 sugiere utilizar el término como “Osteonecrosis en los Maxilares Relacionada a Medicamentos” (ONMRM) debido al aumento de esta patología que implican el maxilar y la mandíbula asociados con el uso de otros agentes antirresortivos.<sup>5</sup> Se caracteriza por la presencia de hueso avascular expuesto que puede ser detectado por una fistula intraoral o extraoral en la región maxilofacial y que tiene una evolución de más de 8 semanas.<sup>6</sup>

### EPIDEMIOLOGÍA

Los datos epidemiológicos acerca de la incidencia de ONMRM a la fecha aún son limitados y generalmente se basan en estudios retrospectivos, en donde varían los rangos dependiendo de la medicación y la enfermedad que se esté estudiando. La incidencia de ONMRM es mayor en pacientes con cáncer que han estado con tratamiento de BF IV, contrario a pacientes que están bajo tratamiento para osteoporosis vía oral, de igual manera, la recuperación de ONMRM tiene un mejor pronóstico y es más rápida en pacientes con tratamiento vía oral, que pacientes con tratamiento intravenoso.

La OMS (Organización Mundial de la Salud) estima que 200 millones de personas sufren de osteoporosis en el mundo y están bajo terapias antirresortivas, sin embargo, la tasa de



incidencia de ONMRM para los pacientes que utilizan BF IV presenta amplios márgenes con cifras que van desde un 0.8% hasta un 12%.<sup>11</sup> También resalta el hecho de que esta patología tiene el doble de prevalencia en mandíbula (65%) que, en maxila (25%), sobre todo en zonas donde el hueso es prominente y la mucosa que lo recubre es muy delgada y en un 10% se presenta afectación bimaxilar. Por otro lado, algunos autores como Ruggerio y cols. informan que hay mayor prevalencia de la patología en hombres más que en mujeres, mientras otros como Otto y cols. Informan que no hay diferencias estadísticas respecto al género.<sup>3,8,9</sup>

En nuestro país, se tiene reporte del uso de inhibidores de osteoclastos principalmente para tratar osteoporosis y metástasis ósea, se ha reportado en el año 2019 en un estudio realizado en el Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, del ISSSTE, que aproximadamente el 3.5% de los pacientes tratados con bifosfonatos (ácido zoledronico) desarrolla osteonecrosis, sin embargo, a pesar de ser una proporción baja, este reporte alerta debido a que se estima que por lo menos 24 millones de personas requieren estos medicamentos para el tratamiento de osteoporosis y 27,000 personas para metástasis ósea.<sup>7</sup>

## ETIOPATOGENIA

El conocimiento actual nos ha permitido identificar la interacción de varios factores que propician la aparición de este padecimiento. Sin embargo, aún no hay un consenso concreto sobre la etiopatogenia de la ONMRM y varias de las teorías aún no están comprobadas.<sup>6</sup>

Entre los factores que se ha identificado se encuentran los siguientes:

- a. Supresión del remodelado o turn-over óseo: Esta se produce en presencia de antirresortivos de alta potencia y Dmab, puede ser hasta 10 veces mayor en el hueso alveolar versus otros huesos del cuerpo.<sup>6</sup>
- b. Inhibición de angiogénesis: Se ha descrito ONMRM en pacientes oncológicos tratados con agentes antiangiogénicos. Se infiere que una vascularización disminuida comprometería los estados iniciales de la reparación, pero en la mayoría de los estudios histológicos de ONMRM se informa una irrigación normal en relación con el sitio óseo.<sup>6</sup>
- c. Toxicidad de los BF en tejido blando: Se tienen registros de la toxicidad de estos medicamentos en una exposición directa, provocando apoptosis en los fibroblastos del ligamento periodontal, células endoteliales, osteoblastos y células epiteliales, pero este factor no está del todo comprobado.<sup>6</sup>
- d. Toxicidad de los BF en tejido óseos: Altas concentraciones de BF son capaces de causar apoptosis en las células óseas, y las moléculas de BF pueden tener una vida media de varios meses, incluso años. Pero este factor no se considera el productor de ONMRM por sí solo ya que no se presentan cuadros similares en otros huesos del cuerpo.<sup>6</sup>

- e. Supresión de la inmunidad: estos medicamentos se encargan de controlar la actividad de varias células relacionadas con la respuesta inmune, como monocitos y macrófagos, por eso se ha sugerido que el riesgo de osteonecrosis posterior a una extracción dental es mayor si se administran agentes esteroideos o quimioterapéuticos en conjunto con la terapia de BF.<sup>6</sup>
- f. Microtraumas/Microfracturas: debido a las cargas masticatorias que reciben la mandíbula y la maxila, a lo largo del tiempo podrían generar microfracturas dando lugar a lesiones latentes de necrosis ósea.<sup>6,10</sup>
- g. Predisposición genética: La interacción entre genes y fármacos puede influenciar el desarrollo de ONMRM, se ha sugerido que hay algunos polimorfismos en la farnesyl pirofosfato sintetasa o en el citocromo P450 de determinados genes asociados al recambio óseo y formación de colageno.<sup>6</sup>
- h. Infección: existe evidencia experimental la cual expresa que la infección y el uso de medicamentos antirresortivos, propician condiciones suficientes para que ocurra la osteonecrosis. Este factor se ha considerado como el de mayor relevancia como causa de esta patología.<sup>6</sup>

Actualmente existen dos teorías principales en las que se explica la etiopatogenia de este padecimiento, una de ellas plantea la combinación de factores como la inhibición de actividad osteoclástica, presencia de una microfractura y la infección local, conducen a la necrosis con exposición ósea como un evento tardío. La segunda hipótesis sugiere una lesión en la mucosa oral lleva a la entrada de bacterias provocando infección local y junto con una pobre remodelación ósea propicia la necrosis. <sup>6,10</sup>

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS E IMAGENOLÓGICAS

De acuerdo con las manifestaciones orales la AAOMS clasifica la osteonecrosis por estadios o grados de acuerdo con los hallazgos clínicos y radiográficos de la lesión:

- Grado 0. No hay exposición de hueso necrótico, pero hay síntomas clínicos inespecíficos (dolor sin causa aparente) (Figura1).

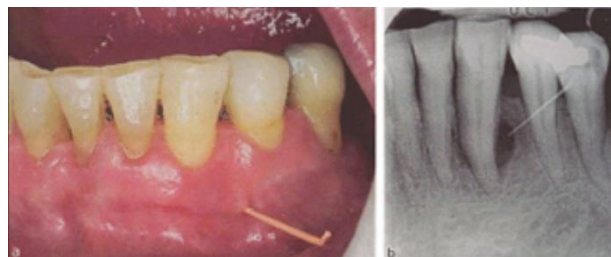


Figura 1. Imagen clínica respecto a la determinación del trayecto de una fistula, así como de fistulografía para identificar lesión periodontal.<sup>1</sup>

- Grado 1. Exposición de hueso necrótico asintomático y sin signos de infección aguda (Figura 2).

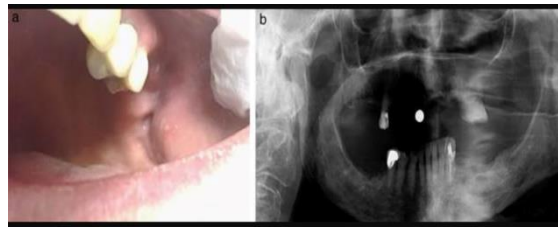


Figura 2. ONMRM Grado 1 leve exposición ósea

- Grado 2. Exposición de hueso necrótico asociado a dolor y signos de infección (Figura 3).



Figura 3. ONMRM Grado 2 exposición del secuestro óseo

- Grado 3. Exposición de hueso necrótico asociado a dolor, signos de infección, fistula cutánea y evidencia clínica o radiográfica de secuestro óseo u otra complicación (fracturas) (Figura 4).<sup>13</sup>



Figura 4. ONMRM Grado 3 presencia de fistula cutánea y exposición ósea intraoral.

Con ayuda de los métodos por imágenes se puede observar e identificar los secuestrados óseos, la extensión de lesión, si está afectado a tejidos adyacentes, o si esta cercana a alguna zona anatómica importante donde se pueda diseminar la infección, como los senos paranasales o el canal mandibular. Dependiendo del método imagenológico que se utilice, ya sea por medio de radiografías, tomografía o resonancia magnética, se podrá identificar de mejor manera la lesión, la más exacta podría ser la resonancia magnética por los planos y cortes que nos permite ver la lesión desde perspectivas diferentes. Presenta realce con la

administración de gadolinio, este contraste es de utilidad para determinar si hay afección del hueso medular y los tejidos blandos que lo rodean.<sup>14</sup> La radiografía panorámica generalmente muestra áreas de radiolucidez (osteólisis) y radiopacidad (osteoesclerosis) mal definidas, pérdida de la lámina dura y/o ensanchamiento del espacio del ligamento periodontal.

Histológicamente, se evidencian espículas óseas necrosadas, junto con una colonización de bacterias anaerobias, cocos Gram positivos (*Streptococo viridans*) rodeadas por tejido de granulación con fibrosis (Figura 5).<sup>14</sup>

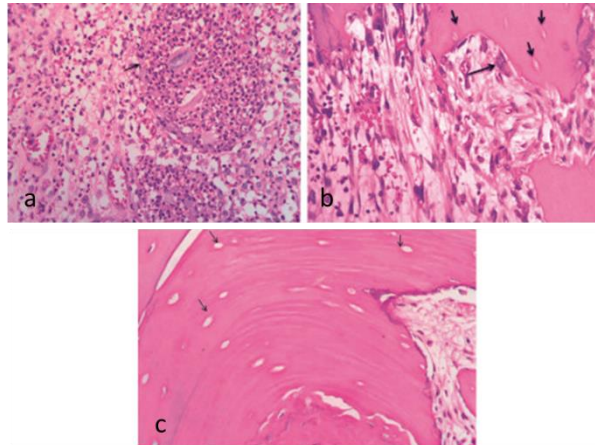


Figura 5. Imagen histopatológica de ONMRM.  
a) presencia de infiltrado de numeroso inflamatorio (neutrófilos, flecha) b) hueso trabecular necrótico con lagunas osteocíticas vacías (flechas cortas) y osteoclastos (flecha larga) y c) capa de hueso trabecular con lagunas osteocíticas vacías (flechas).

## FACTORES DE RIESGO

Los factores de riesgo para el desarrollo de osteonecrosis de los maxilares pueden ser múltiples y se pueden dividir en los siguientes:

### 1. Relacionados con medicamentos:

Estos medicamentos aumentan la densidad mineral ósea, reducen el riesgo de fractura y reducen la hipercalcemia maligna; sin embargo, tras su uso crónico, algunos pacientes presentan osteonecrosis de los maxilares

No se ha encontrado ningún factor de riesgo para la presentación de este evento adverso, ya que puede aparecer inmediatamente después de la administración o tiempo después de su uso. Los huesos maxilares, a diferencia de otros tejidos óseos del organismo, poseen un gran aporte sanguíneo y una mayor velocidad de recambio óseo, tres veces mayor que el resto del organismo.<sup>7</sup>

- a. Potencia del medicamento (BF): Los medicamentos nitrogenados son los más potentes, incluyen: Zolendronato (el más potente), Pamidronato, Alendronato, Risendronato e Ibadronato, antirresortivos, inhibidores de RANK-L

- b. Vía de administración: La AAOMS indica que, aunque se tienen pocos registros de los medicamentos administrados vía intravenosa en osteoporosis el riesgo para desarrollar necrosis podría ser equivalente, incluso menor al tratamiento vía oral para la misma patología
  - c. Duración de la terapia: Hay medicamentos que se aplican semanalmente y otros mensual o semestralmente, esto influye en el tiempo que se quede en el sistema el fármaco, por eso también se sugiere suspender la terapia por cierto tiempo o hasta que se requiera nuevamente. Esto último no aplica para pacientes que estén recibiendo el tratamiento para el manejo del cáncer o algún padecimiento en donde no se pueda suspender el mismo
2. Relacionados con factores locales: Aquí se incluye la anatomía local del maxilar y la mandíbula, pacientes con antecedentes de abscesos periodontales o dentales y tratamientos dentoalveolares que impliquen un daño a la estructura ósea como: extracciones, colocación de implantes, cirugía periapical y periodontal.
  3. Relacionados con factores sistémicos:
    - a. Edad: Por cada década se incrementa el riesgo de desarrollar necrosis en pacientes con mieloma múltiple. El pico general es entre la 7ma y 8va década de vida.
    - b. Cáncer: Los cánceres más comunes donde se puede tratar con bifosfonatos son: Mieloma, Cáncer de mama, Cáncer de próstata, Cáncer de pulmón, etc.
    - c. Osteopenia y osteoporosis
  4. Otros factores: Terapia de corticoides, diabetes, tabaquismo, diálisis peritoneal, edad avanzada, el uso de ciclofosfamida, alcoholismo, higiene bucal deficiente y agentes quimioterapéuticos.<sup>6,11</sup>

## MEDICAMENTOS QUE INDUCEN A LA NECROSIS ÓSEA

### BIFOSFONATOS

Los bifosfonatos son compuestos sintéticos análogos de la molécula pirofosfato endógeno, actualmente son los fármacos más utilizados en el campo de las enfermedades metabólicas óseas, tienen una baja absorción intestinal de aproximadamente el 5% de la dosis, pero con una alta captación y retención a nivel óseo. Se estima que alrededor del 20% de la dosis es captado por el hueso, y una vez retenido en el tejido óseo, su permanencia en el sistema puede durar años. Los bifosfonatos disminuyen la absorción ósea, de esta manera se promueve la formación de hueso y se consigue un balance positivo de estructura ósea.<sup>31</sup> Existen dos tipos de bifosfonatos, los nitrogenados y los no nitrogenados. El nitrógeno es un componente que se incluyó en la fórmula de estos fármacos para su aplicación por VI. Los bifosfonatos nitrogenados, inhiben las enzimas de la vía del mevalonato, en concreto la

farnesilpirofosfato-sintetasa, de la síntesis del colesterol, siendo los osteoclastos inducidos a la apoptosis. Por otro lado, los bisfosfonatos no nitrogenados son incorporados a los análogos no hidrolizables del ATP haciéndose citotóxicos y bloqueando la función del osteoclasto hasta su destrucción.<sup>31,33</sup>

Este mecanismo tiene lugar en tres niveles:

- Nivel molecular: se incorporan a la célula como análogos no hidrosolubles del ATP inhibiendo las enzimas ATP-dependientes. Los bisfosfonatos nitrogenados como el Alendronato y Risedronato son más potentes inhibiendo la vía del mevalonato necesario para la síntesis celular que realizan los osteoblastos.
- Nivel celular: no sólo inhibe la actividad osteoclástica, también su número por apoptosis precoz.
- Nivel de regulación de la función celular: regula la producción de los factores inhibidores de los osteoclastos. También se ha descrito un efecto analgésico en pacientes oncológicos con metástasis óseas, al igual que en pacientes con osteoporosis, osteogénesis imperfecta, etc. probablemente por el posible efecto reparador de las lesiones, al menos inicialmente.<sup>31,33</sup>

La potencia y duración de del fármaco en el sistema también esta mediada por la vía de administración.

○ Orales.

Los bisfosfonatos que se administran por vía oral (VO) están indicados en la osteoporosis generalmente relacionada o consecuencia de la menopausia. También en la enfermedad de Paget, osteoporosis imperfecta en niños y osteopenia. De los bisfosfonatos disponibles para la administración por vía oral, el Alendronato (Fosamax), Etidronato, Risedronato (Aactonel), Ibandronato (Boniva) y Tiludronato. Los más utilizados, especialmente el Alendronato, en administración semanal y últimamente el Ibandronato en administración mensual.

○ Intravenosos.

Los bisfosfonatos administrados por vía intravenosa (IV)son usados principalmente en el ámbito hospitalario para tratamientos oncológicos, hipercalcemias malignas de las metástasis óseas de los tumores del cáncer de mama, próstata y pulmón y en las lesiones del mieloma múltiple. Primero se utilizó el Pamidronato y en 2002 se empezó a usar también el Ácido Zolendrónico (Reclast, Zometa), y también se usa por (IV) aunque menos extendido el Clodronato.<sup>31,32</sup>

## ANTIRRESORTIVOS

Estos fármacos han sido considerados como el primer escalón e el tratamiento de la osteoporosis durante muchos años, pero recientemente se han dejado como terapia secundaria por la utilización de los fármacos actuales. Algunos de los agentes antirresortivos

alteran los marcadores de remodelado óseo actuando en la vía del RANK-L (estrógenos, SERM, denosumab y tibolona), otros tienen efectos directos sobre los osteoclastos (calcitonina y bisfosfonatos).<sup>34</sup>

En los últimos años estos fármacos han generado preocupaciones en la comunidad científica y área de la salud por la seguridad de los mismos la aparición de osteonecrosis de maxilares (ONM) y fracturas atípicas de fémur en los tratamientos con BF, eventos venosos tromboembólicos y accidentes cerebrovasculares fatales en los tratados con raloxifeno, fracturas vertebrales múltiples tras discontinuar el tratamiento con denosumab y algunos otros eventos adversos que han obligado a la suspensión del fármaco (ranelato de estroncio y terapia estrogénica). Muchos de estos efectos adversos dependen de la duración de la terapia y de la presencia o ausencia de una terapia secuencial adecuada.<sup>34,35</sup>

- Denosumap

Es el primer anticuerpo monoclonal 100% humano aprobado para el tratamiento de la Osteoporosis Post Menopáusica (OPM) con alto riesgo de fractura. Está dirigido contra el RANK-L (ligando del RANK) esto promueve a una reducción de la diferenciación, supervivencia y acción de los osteoclastos. Así mismo tiene indicación en el tratamiento de la pérdida ósea asociada con la supresión hormonal en hombres con cáncer de próstata con riesgo elevado de fracturas, para la osteoporosis esteroidea y la del varón. En pacientes con metástasis óseas, los factores liberados por las células tumorales dan como resultado la desregulación de la vía de señalización RANK-RANK-L, lo que conduce a la destrucción ósea. La inhibición del RANK-L mediada por denosumab suprime el desarrollo de los osteoclastos que, a su vez, reduce la destrucción ósea del cáncer y disminuye el crecimiento del tumor óseo. Denosumab desactiva de manera no reversible a los osteoclastos, desactivación que perdura durante toda la vida de estos. El efecto del fármaco dura de 2-5 meses tras su administración (que es semestral) con una vida media de 6 meses y su efecto es totalmente reversible. Este medicamento se aplica subdérmicamente en la panza, en el brazo

- Estrógenos

El déficit de estrógenos (ES) es un factor clave de la patogenia de la osteoporosis postmenopáusica (OPM). Los ES desempeñan un papel importante en el funcionamiento y mantenimiento del esqueleto, al actuar sobre la inducción de las células osteoblásticas e inhibir la producción de citocinas proresortivas como la IL-1 y la IL-6, el receptor activador del factor nuclear kappa-b (RANK) y la osteoprotegerina (OPG) por las células osteoblásticas. Reducen el número de osteoclastos in vivo, suprimiendo sus precursores. Fueron usados durante muchos años como tratamiento de los síntomas por privación estrogénica en la menopausia.

- Moduladores selectivos de los receptores estrogénicos (SERM)

Los SERM son moléculas no esteroideas que compiten por los receptores estrogénicos (RE) que son receptores hormonales nucleares que funcionan como factores de transcripción nuclear dependientes de ligandos. Existen dos tipos de RE, alfa y beta. El alfa casi siempre es activador y el beta puede inhibir la acción del alfa formando un heterodímero con él. Tamoxifeno y raloxifeno son antagonistas de los RE beta, pudiendo actuar como agonistas parciales de los RE alfa. Pero los RE pueden actuar en ausencia de estrógenos, respondiendo a factores de crecimiento (factor de crecimiento epidérmico) en sus receptores extracelulares de membrana. Este mecanismo alternativo es de suma importancia en la resistencia al tratamiento con tamoxifeno en el cáncer de mama. Los receptores para el factor de crecimiento epidérmico HER2 son la diana del tratamiento con trastuzumab de dicho cáncer de mama.

- Calcitonina.

Es una hormona peptídica derivada de las células parafoliculares C del tiroides que inhibe la actividad de los osteoclastos. El mecanismo de acción es mediante la inhibición de la resorción osteoclástica y en la homeostasis del Ca [2+], siendo un potente hipocalcemiante. Aunque en la actualidad no existe indicación del uso de esta hormona en el tratamiento de la osteoporosis en su presentación intranasal (incrementa escasamente el número de tumores cuando se usa de una manera prolongada), los preparados para administración subcutánea se pueden seguir utilizando en los pacientes para prevenir la pérdida de masa ósea asociada a la inmovilización prolongada y por este motivo tiene cabida en este apartado. Otros usos de la forma subcutánea son el tratamiento de la enfermedad de Paget del hueso y de la hipercalcemia de origen tumoral. Aunque las recomendaciones son que se limite el tiempo de uso al periodo más corto posible.<sup>34,35</sup>

## ANTIANGIOGÉNICOS.

El tratamiento antiangiogénico realizaría la acción antitumoral de forma indirecta mediante la inhibición de la vascularización del tumor e impidiendo de esta forma que se le aporten los nutrientes necesarios para su crecimiento y desarrollo. Con este nuevo concepto, la terapéutica antitumoral no se centra únicamente en la célula cancerígena, sino también en su entorno y, sobre todo, en el proceso de formación de nuevos vasos. El desarrollo de tratamientos antiangiogénicos para el cáncer está avanzando de manera rápida. El primer inhibidor selectivo de la angiogénesis utilizado en ensayos clínicos fue el TNP-470. Actualmente se han descubierto más de 300 inhibidores de la angiogénesis, muchos de ellos en ensayos clínicos en diferentes fases y otros ya aprobados para su utilización clínica



## INHIBIDORES mTOR

El mecanismo de acción de los mTOR, se basa en inhibir la actividad cinasa de mTOR a partir de la unión con la inmunoflina FKBP12. Esta inhibición, bloquea la activación de la síntesis proteica y provoca una detención en la fase G1 del ciclo celular. El resultado radica en una acción antitumoral, ya que activa la apoptosis celular, la reducción de la expresión del VEGF y la inhibición de la migración y la invasión celular, a su vez también genera una acción inmunomoduladora esto a consecuencia de la supresión de la activación y la proliferación de los linfocitos T y la disminución de la producción de anticuerpos.

Los mTORi (inhibidores mTOR) producen un amplio espectro de efectos adversos según el agente utilizado, la dosis y las enfermedades de base de los pacientes. De forma general podemos encontrar una mayor predisposición a infecciones, trastornos gastrointestinales, hematológicos y metabólicos

## DIAGNÓSTICO

El diagnóstico se realiza principalmente por la clínica y los métodos por imágenes.<sup>14</sup>

La AAOMS estableció un diagnóstico con las siguientes características:

- Que el paciente se encuentre bajo tratamiento actual o previo con fármacos antirresortivos o antiangiogénicos.
- Exposición ósea o fistula intra o extraoral en la región maxilofacial persistente de más de 8 semanas.
- Ausencia de antecedentes de radioterapia o metástasis ósea en maxilar o mandíbula.<sup>13</sup>

Los métodos por imágenes empleados pueden ser radiografías (Rx), tomografía computarizada (TC), resonancia magnética (RM).

En el caso de la Rx con una visualización panorámica, se pueden apreciar áreas de osteólisis intercaladas con zonas de esclerosis y puede o no haber secuestros óseos (Figura 6). Por otro lado, la TC permite la visualización panorámica de la mandíbula, detectando las áreas de erosión cortical con huesos escleroso adyacente, proliferación perióstica, extensión de la necrosis, secuestros óseos, y la proximidad de la lesión con respecto al canal mandibular, También ayuda a identificar la presencia de fistulas hacia los senos paranasales y las fosas nasales. Tomando en cuenta lo anterior la TC permite realizar un diagnóstico más temprano en comparación con la Rx, ya que revela con mayor claridad el estado de destrucción del hueso cortical buco-lingual, sobre todo cuando la lesión no se detecta clínicamente (Figura 7).<sup>14</sup>

Por su parte la RM evalúa los huesos cortical y medular, y la posible presencia de infección o inflamación de los tejidos blandos adyacentes. Adicionalmente, permite la búsqueda de

adenopatías satélite en el área afectada, permitiendo una visión global del macizo craneofacial, con distintas secuencias y planos de cortes.<sup>14</sup>

La biopsia no es recomendable en esta lesión, ya que se puede generar una progresión de la necrosis o que se formen nuevas lesiones óseas.<sup>5,14</sup>



Figura 6. Radiografía panorámica donde se observa secuestro óseo en el ángulo derecho de la mandíbula

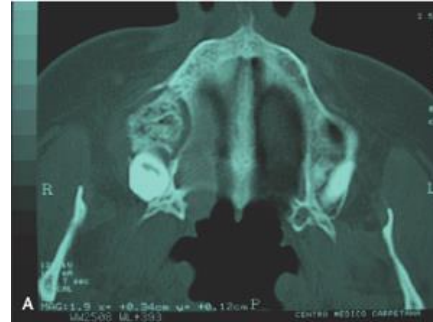


Figura 7. T.C. se observa una zona de secuestro óseo, bien delimitado en el lado derecho del maxilar

## TRATAMIENTO

El tratamiento varía según el estadio en el que se encuentre la necrosis, estas medidas terapéuticas fueron sugeridas por la AAMOS y la JADA con la finalidad de mejorar la calidad de vida de los pacientes que presentan ONMRM.<sup>15</sup>

- Estadio 0: No hay como tal un tratamiento, es más que nada empírico, es decir se va a educar al paciente para mantener una buena higiene oral y eliminar cualquier causante de inflamación en los tejidos periodontales. Se le informa al paciente sobre los riesgos que tiene de desarrollar ONMRM.
- Estadio 1: Hasta este momento el paciente es asintomático, pero ya hay una exposición de hueso, el tratamiento es el uso de enjuagues antimicrobianos como clorhexidina al 0.12%, seguimiento clínico/radiográfico (trimestral), al igual que en el estadio 0, hay que educar al paciente. En este estadio no es necesaria la intervención quirúrgica ni antibiótica.<sup>15</sup>
- Estadio 2: Cuando ya existe una infección en la zona necrótica es indispensable la terapia antibiótica, es necesario realizar un cultivo del exudado purulento para correr un antibiograma y mandar antibiótico específico, la mayoría de los casos el de primera elección es amoxicilina con ácido clavulánico de 875/125mg cada 8 horas, en combinación con los enjuagues bucales y un manejo del dolor mediante fármacos.<sup>15</sup>
- Estadio 3: En esta etapa la intervención quirúrgica (desbridamiento quirúrgico/resección ósea) está indicada, con su respectiva reconstrucción con placas metálicas, junto con la terapia antibiótica, enjuagues bucales y manejo del dolor.<sup>15</sup>

## TRATAMIENTO COADYUVANTE

Estos tratamientos se van a utilizar con la finalidad de evitar la resección quirúrgica de la zona, se habla de tratamientos poco invasivos, para brindar la mejor calidad de vida a los pacientes con este padecimiento y que la mayoría de estos casos son identificados en estadio 2 o 3 provocando que el manejo sea de mayor complejidad.<sup>16</sup> Entonces se emplean tratamientos adicionales como:

- Endodoncias: Están indicadas cuando hay presencia de una fístula periodontal/periapical, para controlar el problema infeccioso en un paciente que está bajo terapia antirresortiva, el papel de endodoncista es muy importante para el diagnóstico y prevención de la necrosis, ya que una fístula en estadio 0 puede ser completamente reversible antes de que sea grave.<sup>15,16</sup>
- Terapia laser: Consiste en el uso de laser a baja potencia (660-780 nanómetros) aplicada directamente sobre la lesión. Promueve la síntesis del colágeno, tiene acción analgésica e inflamatoria, diferenciándose en la curación de tejidos blandos, acción bactericida y la bioestimulación en la curación de tejidos profundos, aumenta la matriz inorgánica del hueso y el índice mitótico de los osteoblastos, .<sup>16</sup>  
El láser Nd:YAG tiene como medio activo un cristal de itrio-aluminio-granate, cargado con iones de neodimio, se aplica mediante fibra óptica, se aplica sobre la zona afectada para la bioestimulación y ha demostrado una completa recuperación clínica.
- Oxigenación hiperbárica (OHB): Es una alternativa en el manejo de esta patología, favoreciendo la neovascularización y la reconstrucción ósea. Consiste en la aplicación de oxígeno a presión hasta 3 veces mayor que la presión atmosférica normal, esto se consigue en un recinto cerrado denominado cámara hiperbárica.
- Terapia con ozono: Este método también promueve la estimulación para la proliferación celular y curación de los tejidos blandos que reducen el dolor. El uso del ozono se hace principalmente a través de aceites ozonizados.
- Plasma rico en plaquetas: Es un concentrado de plaquetas extraído del mismo paciente y que se combina con la mezcla de activación de Trombina/Calcio formando un "gel" que se aplica de manera tópica sobre la herida, potencia los mecanismos de regeneración de forma rápida y eficaz, pero algunos autores sostienen que no aporta ningún beneficio significativo en el tratamiento de esta patología.<sup>16</sup>

## PRONOSTICO Y PREVENCIÓN DE LA ENFERMEDAD

La prevención de la ONMRM debe ir enfocada al tratamiento con BF o Antirresortivos, y tener un seguimiento del paciente antes, durante y después de la terapia con estos medicamentos,

con el fin de optimizar el estado y la salud oral. A continuación, se mencionarán las medidas preventivas generales, para pacientes oncológicos y para pacientes con osteoporosis.

1. Pacientes que reciben bisfosfonatos/antiangiogénicos en indicaciones oncológicas (hipercalcemia tumoral, metástasis ósea, cáncer):

a. Antes de comenzar el tratamiento: es indispensable enviar al paciente con un odontólogo y realizar una evaluación bucodental completa. En caso de que se identifiquen tratamientos dentales necesarios, estos se deben llevar a cabo lo más pronto posible. Es importante educar al paciente y eliminar cualquier factor que pueda desencadenar una infección como, eliminación de placa bacteriana, o restauraciones mal ajustadas.

b. Durante el tratamiento: Se deben dar citas regulares para revisión odontológica completa, también acudir a la consulta ante cualquier indicio o síntoma como dolor o inflamación oral.

Si se requieren intervenciones dentales, estas deben ser mínimamente invasivas tanto como sea posible y aplicando todos los protocolos de higiene, esterilización de instrumental y mantenimiento de las piezas.

En caso de ser necesarias intervenciones quirúrgicas o procedimientos invasivos que involucren los tejidos blandos o tejidos duros, es recomendable que el odontólogo refiera al paciente a especialistas.

2. Pacientes que reciben terapia de BF, antirresortivos, antiangiogénicos en indicaciones no oncológicas (osteoporosis, enfermedad de Paget, etc.).

a. Antes de comenzar el tratamiento: se debe diagnosticar la existencia de focos infecciosos, tanto dentales como periodontales, presentes o futuros y proceder a su inmediato tratamiento.

De ser necesarias extracciones dentales, se deberá iniciar el tratamiento con este acto quirúrgico, con el fin de generar un intervalo de tiempo prudente para la cicatrización de los tejidos previo a la administración del BF. No es recomendable la colocación de implantes intraóseos, sobre todo cuando la terapia antirresortiva se interrumpió para llevar a cabo el acto quirúrgico y hay que volver a reanudarla posteriormente, ya que es importante que la osteointegración del implante este totalmente finalizada para retomar la terapia antirresortiva

b. Durante el tratamiento: Se recomiendan revisiones periódicas con el odontólogo y mantener un riguroso control de la salud oral del paciente durante largo tiempo. También es importante que ante cualquier síntoma de inflamación o infección acuda con su odontólogo.

Ante la presencia de un foco infeccioso, periodontal o periapical, el tratamiento de conductos está indicado de manera inmediata, con la finalidad de generar un mínimo trauma tanto periapical como periodontal.

No es recomendable realizar extracciones o cualquier acto quirúrgico que involucre los tejidos periodontales, pero en caso de requerirse intervenciones quirúrgicas más invasivas debe valorarse la suspensión temporal del medicamento para realizar la intervención y dar tiempo a la recuperación del tejido y posteriormente valorar si es necesario continuar con la aplicación del medicamento.

## CAPITULO 3. ENFERMEDADES CON TRATAMIENTO DE BIFOSFONATOS.

### OSTEOPOROSIS.

Se define como una enfermedad esquelética crónica y progresiva, que se caracteriza por el deterioro de la microarquitectura del tejido óseo, volviéndolo más frágil e incrementa el riesgo a fractura. La osteoporosis ocurre cuando el recambio óseo se da de forma lenta, es decir cuando el tejido óseo nuevo no se produce con la misma rapidez como el tejido óseo viejo que se pierde.<sup>21</sup>

La osteoporosis puede clasificarse de acuerdo con su etiología, pero son dos las causas más importantes y frecuentes son: la posmenopáusica y la senil. Esta patología al provocar gran fragilidad en los huesos que frecuentemente presentan fracturas óseas. Las más frecuentes en mujeres postmenopáusicas son las fracturas vertebrales que producen fuertes dolores en la región de la espalda y condicionan la aparición progresiva de deformidades de esta. Por otro lado, la osteoporosis del anciano presenta fracturas en su mayoría en huesos largos, principalmente en la muñeca y más en el fémur, siendo la responsable de las típicas fracturas de cadera de las personas mayores.<sup>19,20</sup>

En cuanto a su tratamiento las indicaciones se realizan en función del riesgo de fractura por fragilidad que van desde la prevención de caídas, mantener una ingesta adecuada de calcio y vitamina D, hasta tratamiento farmacológico. Los bifosfonatos son los fármacos recomendados como primera línea de elección. Incrementan la formación de hueso y reducen su reabsorción, actúan sobre los osteoblastos produciendo un aumento mayor y persistente de masa ósea con independencia del remodelado óseo, también disminuyen clínica y estadísticamente las fracturas vertebrales, de cadera y de muñeca.<sup>19,20</sup>

## OSTEOPENIA

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define la osteopenia como una densidad mineral ósea (DMO) entre 1 y 2.5 Desviación Estándar (DE) por debajo del valor correspondiente de un adulto joven normal, por su asociación puede ser una condición precursora de osteoporosis y su tratamiento justamente va dirigido a prevenir que esta se desarrolle, por tanto su etiología es similar a la de la osteoporosis, , sin embargo no necesariamente significa riesgo de fractura, puesto que influyen otros factores, como la edad, tratamientos, enfermedades previas, y antecedentes heredofamiliares. Su principal característica es que se presenta a temprana edad, alrededor de los 35 años, y suele pasar desapercibida porque no provoca síntomas.

El tratamiento para esta patología es principalmente preventivo, enfocado a cambiar hábitos del paciente en cuanto a dieta, rutina de ejercicio, ingesta de vitamina D y calcio. La National Osteoporosis Foundation (NOF) recomienda iniciar el tratamiento farmacológico en mujeres postmenopáusicas con osteopenia a nivel del cuello femoral o columna y en pacientes con riesgo de fractura a 10 años mayor a 3%. Está basado en agentes que incrementan la masa ósea por medio de la inhibición de la resorción y otros a través del estímulo de la formación de hueso (bifosfonatos, estrógenos, moduladores del receptor de estrógenos, calcitonina y denosumab).<sup>22</sup>

## ENFERMEDAD DE PAGET

Se trata de un proceso crónico focal de alto remodelado óseo que puede afectar a un solo hueso (monostótica) o a múltiples huesos (poliostótica) que conlleva a una hipertrofia ósea, expansión cortical y una estructura ósea anormal, responsable del dolor óseo y la deformidad ósea con fragilidad esquelética. Su etiología sigue siendo aun desconocida, pero se han propuesto dos teorías; la primera sugiere a los paramixovirus (virus del sarampión, virus respiratorio sincitial y virus del moquillo canino) como responsables en el desarrollo de esta patología, sin embargo u o se ha podido cultivar una célula pagética por lo tanto seguirá siendo controversial el papel de los paramixovirus.<sup>23</sup> La segunda teoría sugiere un componente genético, pues diversos estudios han demostrado agrupamientos familiares de la enfermedad de Paget. Clínicamente el hueso afectado presenta una desestructuración en la arquitectura y patrón laminar de la distribución de colágeno. Produce dolor, deformidad acompañada de complicaciones como fracturas y atrapamientos nerviosos e incluso puede derivar una complicación tumoral como el osteosarcoma.<sup>23,25</sup>

El tratamiento para esta enfermedad aun o se ha descifrado de forma concisa, por lo que debe orientarse hacia aliviar los síntomas como el dolor y prevenir algunas complicaciones como fracturas. La terapia farmacológica se basa principalmente en calcitonina y bifosfonatos, siendo este último el tratamiento de elección gracias a su acción reguladora y activa sobre la

aminoración del recambio óseo. Su uso está enfocado para mejorar el dolor óseo primario, así mismo, está recomendado para corregir cuadros de hipercalcemia, hipercalciuria e insuficiencia cardíaca también se ha indicado su uso para disminuir los síntomas neurológicos vertebrales y a su vez para disminuir el sangrado postquirúrgico por cirugía ortopédica.

## OSTEOGÉNESIS IMPERFECTA

Se le llama así a un grupo de trastornos hereditarios del tejido conectivo causada por un defecto genético en la síntesis del colágeno tipo 1 presentando una mutación en los genes (COL1A1 Y COL1A2) responsables de codificar la proteína más abundante de la matriz ósea esto genera anomalías esqueléticas caracterizadas por fragilidad y deformidades óseas, que pueden afectar el desarrollo motor y su capacidad funcional; se da principalmente en niños y además de las características ya mencionadas estos pacientes también presentan escleróticas azules, dentinogénesis imperfecta, hiperlaxitud ligamentaria y facilidad para desarrollar hematomas.<sup>27</sup> Por lo anterior, la terapéutica va dirigida a mejorar la capacidad funcional del niño implementando estrategias compensatorias para que el paciente pueda integrarse socialmente y se sienta independiente.<sup>25,27</sup>

En cuanto al tratamiento farmacológico la administración de bifosfonatos es la terapéutica de primera elección, pues ayudan a disminuir el dolor óseo, el riesgo de fractura y mejora en la movilidad corporal, algunos de los medicamentos utilizados como el pamidronato también promueven el engrosamiento del hueso cortical y aumento del número de trabéculas sin engrosarlas. La respuesta al medicamento va en función de la etapa de crecimiento en que se aplique, por eso es recomendable iniciar el tratamiento lo más temprano posible.<sup>25,26,27</sup>

## DISPLASIA FIBROSA

Es un trastorno del desarrollo esquelético no hereditario, que se caracteriza por la proliferación anormal de fibroblastos y diferenciación deficiente de osteoclastos, provocando que el tejido óseo esponjoso sea reemplazado por tejido conectivo fibroso, esta alteración puede ser poliostrófica que supone aproximadamente un 30% del total de los casos, la cual fue relacionada con pacientes jóvenes y que presentaba áreas de pigmentación cutánea que actualmente se conoce como síndrome de McCune-Allbright y solo lo presentan el 4% de los casos de displasia fibrosa. Por otro lado, también está la variante monostófica, la cual supone un 70% del total de casos y los huesos principalmente afectados, son: costilla, fémur, tibia, maxilar, mandíbula, calota craneal y humero.<sup>28,29</sup>

Marie et al y Riminucci et al, establecieron que su etiología radica en una mutación somática activadora del gen GNAS1 el cual induce una activación y proliferación de células mesenquimales indiferenciadas con formación de tejido fibroso y trabéculas óseas anómalas.<sup>28,29</sup>

Actualmente el abordaje terapéutico para la displasia fibrosa no está del todo definido y ha sido puesto en discusión, sin embargo, se sugiere que el tratamiento sea multidisciplinario con participación de endocrinólogos, traumatólogos, neurocirujanos, unidades del dolor entre otros. En el artículo de displasia fibrosa ósea de la doctora Mariela Varsavsky y el doctor Guillermo Alonso se menciona que “el fundamento del uso de bifosfonatos se basa en la presencia de abundante resorción ósea osteoclástica dentro y alrededor del tejido fibroso” Por lo que se sugiere utilizar pamidronato intravenoso ya que está asociado a adecuados aportes de calcio y vitamina D y mejoría en el dolor. El tiempo de duración del tratamiento de bifosfonatos aún no está bien definido, por lo que se podría suspender al observar disminución del dolor y normalización de los marcadores de remodelado óseo.<sup>28</sup>

### MIELOMA MÚLTIPLE (MM)

Es una neoplasia hematológica, derivada de células de estirpe linfoide, esto quiere decir que se van a encontrar presentes células plasmáticas monoclonales con la capacidad para producir una paraproteína monoclonal y causar alteraciones en forma de anemia, insuficiencia renal, hipercalcemia, o lesiones óseas, es una enfermedad tratable que, a lo largo de años de estudio, su pronóstico ha ido mejorando. Una de sus manifestaciones clínicas más frecuente es el dolor óseo, pues un 80% de los pacientes lo presentan especialmente dolor en la columna vertebral. Radiográficamente se llegan a identificar lesiones óseas que suelen corresponder a típicas lesiones osteolíticas o de osteoporosis por el patrón radicular de "sacabocado" que se observan en el estudio de imagen, también pueden manifestarse fracturas patológica o lesiones microscópicas que en un estudio de imagen convencional no se podría identificar, pero con ayuda de una RM se logran hacer más visibles.<sup>30</sup>

El tratamiento para esta enfermedad ha mejorado mucho, gracias a los avances que ha permitido si estudio, actualmente se logra mejorar la supervivencia y calidad de vida de los pacientes con este padecimiento. Sin embargo, no deja de ser complejo pues hay que tener en cuenta varios criterios importantes ya que hay pacientes con mieloma múltiple asintomático o sin respuesta, que pueden permanecer estables durante muchos años sin la necesidad de un tratamiento, cuando los síntomas comienzan a hacerse presentes, se empieza a considerar un tratamiento óptimo para erradicar el clon tumoral y también definir un tratamiento de soporte. estos pacientes a su vez se dividen en dos vertientes: los pacientes que pueden recibir quimioterapia en dosis altas y los pacientes que por edad no son candidatos a esta estrategia.<sup>30</sup>

En el empleo de los bifosfonatos entra en el tratamiento de soporte, que se trata básicamente del control de los síntomas y complicaciones del MM. Los bifosfonatos pueden actuar para reducir los dolores óseos, sin embargo, deben considerarse sus efectos a largo plazo, son de gran utilidad en fracturas o seas y compresión medular ya que disminuyen complicaciones



óseas y retrasan su aparición. Son fármacos muy útiles, pero por su predisposición al desarrollo de osteonecrosis se recomienda utilizarlo un máximo de dos años y suspender su aplicación hasta que la enfermedad activa reaparezca.<sup>30</sup>

## CANCER DE PRÓSTATA

Es la neoplasia más frecuente y la segunda causa de muerte en hombres mayores de 70 años en Estados Unidos, la mayoría de los casos corresponden a adenocarcinomas. Esta patología se desarrolla por un conjunto de alteraciones genéticas que desencadenan una proliferación de células anormales, entre los factores de riesgo que contribuyen a esta invasión celular tenemos: la dieta, edad, historia familiar y factores toxicológicos como el alcohol y el tabaquismo. Para el diagnóstico se utilizan diferentes métodos como el tacto rectal, o el antígeno prostático específico, pero el diagnóstico definitivo se obtiene mediante una biopsia prostática.<sup>36</sup> En cuanto al tratamiento, este difiere en función de la estadificación del tumor, y también se debe valorar la sobrevivencia del paciente. En el caso de los pacientes que presentan metástasis y el cáncer se ha propagado a los huesos el uso de los bifosfonatos es de gran ayuda, ya que ayuda a aliviar el dolor y los altos niveles de calcio, adicionalmente, desacelera el crecimiento del cáncer en el hueso, previene o retrasa el riesgo de fracturas. El más utilizado para estos casos es el ácido zoledrónico (Zometa). Se administra por vía intravenosa cada 3 o 4 semanas, o una vez cada 12 semanas.<sup>37</sup>

Otro medicamento que puede ser útil en el tratamiento de algunos síntomas de esta patología es el Denosumab (Xgeva) al igual que los bifosfonatos también ayuda a prevenir o retrasar problemas como las fracturas y sobre todo es la opción para cuando el ácido zoledrónico ya no surte efecto. Se administra mediante inyección subdérmica cada 4 semanas.<sup>37</sup>

## CÁNCER DE MAMA:

Es una enfermedad con una evolución natural compleja que incluso con los avances en la oncología moderna es la primera causa de muerte por neoplasia a nivel mundial en mujeres. La tasa de incidencia es considerablemente variable, las tasas más altas se encuentran en Europa y Norteamérica, México se encuentra en un nivel intermedio, sin embargo, el Cáncer de mama es un tema de salud cada vez más importante, por la tendencia ascendente en su incidencia y mortalidad que al igual que en el resto del mundo su tasa de mortalidad se eleva con la edad de tal forma que esta es uno de los factores de riesgo más relevantes para el desarrollo de la patología, pero también intervienen otros factores como: historial familiar, cambios en los patrones reproductivos, vida menstrual mayor a 40 años, exposición a radiaciones ionizantes durante el desarrollo, el tipo de alimentación y estilo de vida. Es

importante dar promoción a las conductas que favorece la salud de las mujeres y prevenir el desarrollo de la enfermedad, estas medidas pueden disminuir hasta un 30% la incidencia.

El diagnóstico se realiza de forma clínica con una autoexploración, la forma más habitual que podemos encontrar es una masa indolora, entonces se requiere de una prueba de imagen que es la mamografía y si se sospecha de malignidad en la lesión se realiza una biopsia para el diagnóstico histológico y estudio inmunohistoquímico.<sup>38</sup>

Su pronóstico se determina en función del subtipo y el estadio tumoral al diagnóstico. Con la radioterapia, la hormonoterapia, la quimioterapia adyuvante, y las terapias biológicas han mostrado una mejoría significativa en la supervivencia y calidad de vida de las pacientes. Cuando la enfermedad ya está en etapa metastásica, estas terapias solo juegan un papel como tratamiento paliativo. El papel de los bifosfonatos es fundamental en esta última etapa del cáncer de mama metastásico sobre todo cuando hay lesiones osteolíticas, estas lesiones incluyen dolor óseo, hipercalcemia tumoral, fracturas patológicas, y la compresión radiculo-medular. Los bifosfonatos ayudan en el control del dolor óseo causado por metástasis, sin embargo, no se consideran como fármacos de primera línea ya que surte efectos tres días después de su aplicación, por eso su uso solo debe considerarse ante el fracaso de los analgésicos convencionales. Los medicamentos empleados con mayor frecuencia en estos casos son el zoledronato 4mg en 15 min, y el pamidronato vía intravenosa 90 mg en dos horas cada 3-4 semanas es lo más recomendable. Según las recomendaciones de la American Society of Clinical Oncology (ASCO), las indicaciones aceptadas para el empleo bifosfonatos incluyen la hipercalcemia tumoral y los eventos óseos asociados al cáncer de mama y mieloma múltiple.

Aunque existen resultados satisfactorios sobre las metástasis óseas de cáncer de próstata y de otros tumores sólidos, el empleo de los bifosfonatos no está claramente indicado en estos casos.<sup>39</sup>

## CAPÍTULO 4. PRESENTACIÓN DEL CASO CLÍNICO

Paciente femenino de 72 años acude al servicio de diagnóstico clínico de patología bucal y maxilofacial, en la División de Estudios de Posgrado e Investigación de la Facultad de Odontología de la UNAM. Al interrogatorio refiere tratamiento previo de osteonecrosis con fármacos de ácido alendrónico y con infección odontogénica, se realizó interconsulta con cirugía maxilofacial.

Se observó exposición ósea a nivel de la encía adyacente al frenillo labial superior (Figura 9), por lo cual se decidió mandar terapia de ozono. Recibe terapia de ozono intensidad de 2 a 4 por 2 minutos, una sesión por semana, para posteriormente incluir también la terapia laser 840j por 20 segundos en 4 ciclos (Figura 10). El paciente continuó con la terapia laser y de ozono por un mes más, también se aplicó gentamicina y terramicina (Figura 11).



Figura 8. Fotografía intraoral de una lesión de ONMRM grado 1, primera cita, se observa inflamación del tejido circundante a la lesión



Figura 9. Fotografía intraoral posterior a las primeras sesiones de terapia de ozono, se observa disminucin de la inflamacón



Figura 10. Fotografía intraoral posterior a la aplicación e inclusión de la terapia laser

## CONCLUSIONES

1. La osteonecrosis maxilar ha sido identificada desde hace mas de dos siglos, sin embargo, las investigaciones alrededor de esta patología habían sido escasas hasta hace apenas unos años, que ya se comenzaron a identificar más fármacos que causaban este tipo de lesiones en el hueso.
2. Es importante saber identificar la clínica e imagenología de esta patología para poder brindar un mejor tratamiento
3. Los factores locales son un determinante para el desarrollo de esta patología, la mayoría van a ser fomentados por los odontólogos y otros tantos van a aparecer de manera incidental o espontanea, por eso es muy importante realizar una buena historia clínica y conocer la terapéutica que lleva el paciente.
4. La prevención podría evitar al paciente un proceso extenuante al momento de tratar la osteonecrosis
5. Fomentar en los médicos conciencia acerca del uso y la dosis utilizada de estas terapias para que a su vez el paciente pueda ser atendido antes de iniciar el tratamiento

## REFERENCIAS

1. Marx RE. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. J Oral Maxillofac Surg. 2003 [Internet] [citado el 16 octubre]. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-perinatologia-reproduccion-humana-144-articulo-papel-bisfosfonatos-osteonecrosis-mandibular-S0187533715000072>
2. Ibieta-Zarco BR, Mohar-Betancourt A, Lara-Medina FU, Rueda-Alanís AC, Reynoso-Noverón N. Los bisfosfonatos a través de la historia [Internet]. Journalofcancerology.com. [citado el 16 de Octubre de 2022]. Disponible en: [http://www.journalofcancerology.com/pdf/jcancer\\_2018\\_02\\_049-057.pdf](http://www.journalofcancerology.com/pdf/jcancer_2018_02_049-057.pdf)
3. Ruggiero SL, Mehrotra B, Rosenberg TJ, Engroff SL. Osteonecrosis of the jaws associated with the use of bisphosphonates: a review of sixty-three cases. J Oral Maxillofac Surg. 2004 May Vol. 62(5) Pag. 27-34 Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15122554/>
4. Cortés-Motta, Fernández-Grisales R. Osteonecrosis de los maxilares: fisiopatología, diagnóstico y tratamiento. Rev.CES Odont 2016 Vol. 29(2) Pag. 65-77.
5. Fernández M Enrique, Padilla A Paula, Reyes Christopher, Lisboa David. Osteonecrosis mandibular relacionada con medicamentos: conceptos teóricos y prácticos actuales para el odontólogo general. Odontología Vital [Internet]. 2018 Dec [citado el 23 de octubre de 2022]. Vol. 29 ) Pag.19-32. Disponible en: [http://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1659-07752018000200019&lng=en](http://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1659-07752018000200019&lng=en)
6. Chaurand L. Jorge, Pacheco Ruiz Laura, Trejo C. José L., Facio U. José A., Mora P. Josué. Incidencia de osteonecrosis de los maxilares por el uso de inhibidores de osteoclastos en pacientes con metástasis ósea: estudio de cohorte retrospectivo. Cirugía y Cirujanos [Internet]. 2019 [citado el 23 de octubre de 2022] Vol. 87 Pag.396-401. At Pubmed.
7. Díaz de Miguez Norma. Tratamiento antireabsortivo - eficacia bifosfonatos. Rev. Venez. Endocrinol. Metab. [Internet]. 2007 Jun [citado el 02 de Noviembre de 2022] 5( 2 )Pag. 26-28. Disponible en: [http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1690-31102007000200009&lng=es.](http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1690-31102007000200009&lng=es)
8. Marín Fernández AB, Arjona Giménez C, de Dios Navarrete J. Osteonecrosis de los maxilares asociada al uso de bifosfonatos orales: a propósito de cinco casos. Rev Osteoporos Metab Miner. [Internet]. 2012 [citado el 02 de Noviembre de 2022] 4(1) Pag. 37-41. Disponible en:

- <http://revistadeosteoporosisymetabolismomineral.com/2017/07/11/osteonecrosis-de-los-maxilares-asociada-al-uso-de-bifosfonatos-orales-a-proposito-de-cinco-casos/>
9. Fernández Enrique, González Héctor, Castro Álvaro, Lisboa David. Osteología: relevancia de conceptos médicos en el ámbito odontológico. Rev. Clin. Periodoncia Implantol. Rehabil. Oral [Internet]. 2015 [citado el 03 de Noviembre de 2022]. Vol 8(1 ) Pag.83-92. Disponible en: [http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0719-01072015000100013&lng=es](http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0719-01072015000100013&lng=es). <http://dx.doi.org/10.1016/j.piro.2015.02.010>.
  10. Carmen Casal Llorente, Elvira Someso Orosa, Edmundo Rey Rodriguez, Ana María Álvarez Crucio, Joaquín Fariña Rodríguez. Osteonecrosis mandibular: un problema importante poco conocido de la terapia con bifosfonatos. Cad Aten Primaria, Año 2011. Vol. 18. Pag. 20-23
  11. Clasificación Internacional de Enfermedades para Estadísticas de Mortalidad y morbilidad. Undecima revision. Guia de referencia (versión 14 de noviembre 2019) [Internet] [citado el 04 de noviembre de 2022]. Pag 321. Disponible en: [https://icd.who.int/es/docs/Guia%20de%20Referencia%20\(version%2014%20nov%202019\).pdf](https://icd.who.int/es/docs/Guia%20de%20Referencia%20(version%2014%20nov%202019).pdf)
  12. Diaz-Reverand Susan A., Naval-Gíaz Luis, Muñoz-Guerra Mario F., Sastre Pérez Jesús, Rodríguez-Campo Francisco J., Gil-Diez José L. Manejo de la osteonecrosis maxilar asociada al uso de medicamentos en virtud de su estadio clínico: análisis de 19 casos Rev. Esp. Cir. Oral Maxilofac. [Internet] 2018 [citado del 04 de noviembre de 2022] Vol. 40 (3) Pag.104-111. Disponible en: <https://scielo.isciii.es/pdf/maxi/v40n3/1130-0558-maxi-40-03-00104.pdf>
  13. Sartori, P., Rajcovich, G., Taborda, N., Saleme Daza, M.C., Nally, C. Osteonecrosis del maxilar inferior por bifosfonatos. Presentación de caso clínico, Rev Arg. Radiología [Internet] 2015 [citado el 06 de noviembre 2022] Vol. 79. (1) Pag. 40-46. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-argentina-radiologia-383-articulo-osteonecrosis-del-maxilar-inferior-por-S0048761914001148>
  14. AlDhalaan NA, BaQais A, Al-Omar A. Medication-related Osteonecrosis of the Jaw: A Review. Cureus. [Internet] 2020 Feb 10 [citado el 06 de noviembre de 2022] Vol.12(2): e6944. doi: 10.7759/cureus.6944. Disponible en: <https://www.cureus.com/articles/27094-medication-related-osteonecrosis-of-the-jaw-a-review>
  15. Rodrigo Araujo Santos, Norma Lucia Luz Sampaio, Maria Cecilia Fonseca Azoubel. Terapia fotodinámica en el tratamiento de la osteonecrosis inducida por fármacos: reporte de un caso. Odontol. Sanmarquina 2021 [citado el 07 de noviembre de 2022] Vol. 24(4) Pag. 373-379

16. Agencia española de medicamentos y productos sanitarios. Comunicación sobre riesgos de medicamento para profesionales sanitarios. Nota informativa recomendaciones para la prevención de la osteonecrosis del maxilar asociada al tratamiento con bifosfonatos. Gobierno de España [Internet] 25 de septiembre de 2009 [citado el 07 de noviembre de 2022]. Disponible en: [https://www.aemps.gob.es/informa/notasinformativas/medicamentosusohumano-3/seguridad-1/2009/ni\\_2009-10\\_bisfosfonatos/#anexo](https://www.aemps.gob.es/informa/notasinformativas/medicamentosusohumano-3/seguridad-1/2009/ni_2009-10_bisfosfonatos/#anexo)
17. Junquera L.M., Martín-Granizo R.. Diagnóstico, prevención y tratamiento de la osteonecrosis de los maxilares por bisfosfonatos: Recomendaciones de la Sociedad Española de Cirugía Oral y Maxilofacial (SECOM). Rev Esp Cirug Oral y Maxilofac [Internet]. 2008 Jun [citado el 08 de noviembre de 2022] Vol.30( 3 ) Pag.145-156. Disponible en: [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1130-05582008000300001&lng=es](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1130-05582008000300001&lng=es).
18. Álvarez Álvarez R., Mendoza Garcés F., Torre Mollinedo F., Callejo Orcasitas A., Arizaga Maguregui A.. Actualización en el tratamiento de la osteoporosis: manejo desde una unidad del dolor (1.ª parte). Rev. Soc. Esp. Dolor [Internet]. 2014 Dic [citado el 14 de noviembre de 2022] Vol. 21( 6 ) Pag. 328-337. Disponible en: [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1134-80462014000600006&lng=es](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1134-80462014000600006&lng=es)
19. Erviti J.. Utilización de fármacos para la osteoporosis. Anales Sis San Navarra [Internet]. 2003 [citado el 14 de noviembre de 2022] Vol. 26(3) Pag.107-121. Disponible en: [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S113766272003000600010&lng=es](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S113766272003000600010&lng=es).
20. Juan C. Galofré Ferrater, Osteoporosis. Clinica Universidad de Navarra. España [Internet] 2022 [citado el 14 de noviembre de 22]. Disponible en: <https://www.cun.es/enfermedades-tratamientos/enfermedades/osteoporosis>
21. Gulay Karaguzel & Michael F. Holick Rev Endocr Metab Disord. Diagnosis and treatment of osteopenia [Internet] 2010 [citado el 14 de noviembre de 2022] Vol.11 Pag. 237–251. Disponible en: [http://www.aapec.org/images/Diagnostico\\_y\\_tratamiento\\_de\\_osteopenia\\_2017](http://www.aapec.org/images/Diagnostico_y_tratamiento_de_osteopenia_2017)
22. K.W. Lyles, E.S. Siris, F.R. Singer, P. J. Meunier. Guías para el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad ósea de Paget, New York EUA [Internet] Enero 2001 [citado el 14 de noviembre de 2022] Vol. 10 (1), Pag. 28-34. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-reemo-70-articulo-guias-para-el-diagnostico-y-10021845#:~:text=La%20enfermedad%20%C3%B3sea%20de%20Paget,y%20la%20deformidad%20%C3%B3sea%20con>

23. José A. Lozano. Enfermedad de Paget ósea. [Internet] enero 2007 [citado el 14 de noviembre de 2022] Vol. 26 (1) Pag. 64-69. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-offarm-4-articulo-enfermedad-paget-osea-13097332>
24. Angelica Ibañez, Felipe Hodgson, Osteogénesis Imperfecta, Chile [Internet] junio 2021 [citado el 14 de noviembre de 2022] Vol. 32 (3). Pag. 311-318. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-medica-clinica-las-condes-202-articulo-osteogenesis-imperfecta-S0716864021000390>
25. I.M. Alguacil Diego, F. Molina Rueda, M. Gómez Conches, Tratamiento ortésico en pacientes con osteogénesis imperfecta, Anales de Pediatría, [Internet] 2011 [citado el 15 de noviembre de 2022] Vol. 74 (2), Pag.131. <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2010.07.002>.
26. Tau Cristina. Tratamiento de osteogénesis imperfecta con bisfosfonatos. Medicina Buenos Aires [Internet]. 2007 Ago [citado el 15 de noviembre de 2022] Vol. 67(4), Pag.389-395. Disponible en: [http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0025-76802007000400013&lng=es](http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0025-76802007000400013&lng=es)
27. Mariela Varsavsky, Guillermo Alonso, Displasia fibrosa ósea, Buenos Aires [Internet] 2017 [citado el 20 de noviembre de 2022] Vol. 13 (3) Pag. 233-242. Disponible en: [https://osteologia.org.ar/files/pdf/rid56\\_233-242-ost3-4-varsavsky-b.pdf](https://osteologia.org.ar/files/pdf/rid56_233-242-ost3-4-varsavsky-b.pdf)
28. José María López-Arcas, César Colmenero, Anabella Reyes, Javier Prieto, Beatriz Ruiz Sánchez, Ricardo Ortega Aranegui, Displasia fibrosa maxilar poliostótica en paciente tratada con pamidronato: a propósito de un caso, Revista Española de Cirugía Oral y Maxilofacial [Internet] 2011 [citado el 20 de noviembre de 2022] Vol. 33(2), Pag. 84-87. Disponible en: <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S1130055811700168?token=C483E8ACE97E46F0DCD47258D48E7A74B1B090D4F83478BC1A710627500ABE99CDEBF75A99F0AB82F3A37E15DE11E007&originRegion=us-east-1&originCreation=20221115225737>
29. García-Sanz, Ramón, Victoria Mateos, María, Fernando San Miguel, Jesús, Mieloma múltiple Medicina Clínica, [Internet] Junio 2007 [citado el 22 de noviembre de 2022] Vol 129 (3) Pag.104-115. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-medicina-clinica-2-articulo-mieloma-multiple-13107365?code=4kbuiqUGDe52ElfyKBwdSagmQCtZM7&newsletter=true>
30. Hawkins Carranza, F, Jódar Gimeno, E, Martínez Díaz-Guerra, G, BASES MOLECULARES DEL MECANISMO DE ACCIÓN DE LOS BIFOSFONATOS, [Internet] 2000 [citado el 22 de noviembre de 2022] Vol.9 (5), Pag.169-171,.



Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-reemo-70-articulo-bases-moleculares-del-mecanismo-de-10021799>

31. Tratamiento con bifosfonatos, American college of rheumatology, Estados Unidos [Internet] junio 2022 [citado el 22 de noviembre de 2022] Disponible en: <https://www.rheumatology.org/I-Am-A/Patient-Caregiver/Tratamientos/Tratamiento-con-Bifosfonatos#:~:text=Los%20bisfosfonatos%20funcionan%20reduciendo%20la,que%20su%20cuerpo%20puede%20reemplazarlo.>
32. Vidal M. A., Medina C., Torres L. M.. Seguridad de los bifosfonatos. Rev. Soc. Esp. Dolor [Internet]. 2011 Feb [ citado el 26 de noviembre de 2022] Vol.18 (1) Pag. 43-55. Disponible en: [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1134-80462011000100007&lng=es.](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1134-80462011000100007&lng=es.)
33. Torregrosa Suau O, Fármacos antirresortivos, Rev Osteoporos Metab Miner, [Internet] 2021 [citado el 26 de noviembre de 2022] Vol.13 (1) Pag. 18-22 Disponible en: <http://revistadeosteoporosisymetabolismomineral.com/2021/09/30/farmacos-antirresortivos/>
34. Erviti J.. Utilización de fármacos para la osteoporosis. Anales Sis San Navarra [Internet]. 2003 [citado el 26 de noviembre de 2022] Vol. 26(3) Pag.107-121. Disponible en: [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1137-66272003000600010&lng=es.](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1137-66272003000600010&lng=es.)
35. Dahiana Delgado Delgado, Cáncer de próstata: Etiología, diagnóstico y tratamiento, Revista medica de cosrta rica y centroamerica LXXIII [Internet] 2016 [ citado el 26 de noviembre de 2022]. Disponible en: <https://www.binasss.sa.cr/revistas/rmcc/620/art53.pdf>
36. American cancer society, Tratamiento cáncer de próstata. [Internet] Agosto 2019 [citado el 27 de noviembre de 2022] Disponible en : <https://www.cancer.org/content/dam/CRC/PDF/Public/9000.00.pdf>
37. M. Arroyo Yustos, M. Martín Angulo, M. Álvarez-Mon Soto, Cáncer de mama, Medicine - Programa de Formación Médica Continuada Acreditado,[Internet] 2017, [citado el 29 de noviembre de 2022] Vol. 12, Pag 2011-2023, , Issue 34|ISSN 0304-5412, Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.med.2017.05.001.>
38. Khosravi Shahi P., Díaz Muñoz de la Espada V.. Bifosfonatos en oncología. An. Med. Interna (Madrid) [Internet]. 2005 Nov [citado el 02 de diciembre de 2022] 22(11) Pag. 544-547. Disponible en: [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0212-71992005001100011&lng=es.](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0212-71992005001100011&lng=es.)

## REFERENCIAS DE IMÁGENES.

- I. Pérez-Salcedo L., Bascones-Martínez A.. Formas agudas de periodontitis. Avances en Periodoncia [Internet]. 2008 Abr [citado 2022 Nov 26] ; 20( 1 ): 49-58. Disponible en: [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1699-65852008000100005&lng=es](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1699-65852008000100005&lng=es)
- II. Susan A. Diaz-Reverand, Luis Naval-Gíaz, Mario F. Muñoz-Guerra, Jesús Sastre-Pérez, Francisco J. Rodríguez-Campo, José L. Gil-Diez, Manejo de la osteonecrosis maxilar asociada al uso de medicamentos en virtud de su estadio clínico: análisis de 19 casos, Revista Española de Cirugía Oral y Maxilofacial, Volume 40, Issue 3, 2018, Pages 104-111, ISSN 1130-0558, [https://doi.org/10.1016/j.maxilo.2017.06.001.\(https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S113005581730028X\)](https://doi.org/10.1016/j.maxilo.2017.06.001.(https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S113005581730028X))
- III. Fernández López,Rocío Gloria, Arellano Flores,Águeda M., Velázquez Serrano,Sayra Nayelli, Osteonecrosis mandibular asociada a bifosfonatos. Presentación de caso clínico, Revista Odontológica Mexicana, 17, 1, 47 – 50, 2013
- IV. Teuber L. Cristián, Foncea R. Camila, Rojas C. Francisco, Bischhoffshausen P. Kristine von, Goñi E. Ignacio, Vargas D. Álex et al . Prevalencia de osteonecrosis de los maxilares asociada a medicamentos en pacientes tratados con bifosfonatos intravenosos: análisis epidemiológico en Centro del Cáncer - Red de Salud UC-CHRISTUS. Rev. Otorrinolaringol. Cir. Cabeza Cuello [Internet]. 2020 Dic [citado 2022 Dic 09] ; 80( 4 ): 469-476. Disponible en: [http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0718-48162020000400469&lng=es](http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0718-48162020000400469&lng=es). <http://dx.doi.org/10.4067/S0718-48162020000400469>.
- V. Junquera L.M., Martín-Granizo R.. Diagnóstico, prevención y tratamiento de la osteonecrosis de los maxilares por bisfosfonatos: Recomendaciones de la Sociedad Española de Cirugía Oral y Maxilofacial (SECOM). Rev Esp Cirug Oral y Maxilofac [Internet]. 2008 Jun [citado 2022 Dic 09] ; 30( 3 ): 145-156. Disponible en: [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1130-05582008000300001&lng=es](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1130-05582008000300001&lng=es).