



Universidad Nacional Autónoma de México



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

**OSTEONECROSIS ASOCIADA AL USO DE
BISFOSFONATOS EN EL MAXILAR Y EN LA
MANDÍBULA.**

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:

ROSA ELIZABETH BARÓN BUENDÍA

TUTORA: C.D. MARÍA ELENA VELÁZQUEZ ROMERO

ASESOR: C.D. RODRIGO GUZMÁN ÁLVAREZ

MÉXICO, D. F.

2008



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.

Mis agradecimientos a:

Todos mis familiares por brindarme su experiencia y cariño.

*A mi Universidad por darme la oportunidad
de formar parte de ella.*

*A todas las personas que colaboraron en la realización de la tesina,
muy especialmente a mis profesores:*

C.D. María Elena Velázquez Romero,

C.D. Rodrigo Guzmán Álvarez,

C.D. Luz del Carmen González García.

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN	5
CAPÍTULO I: HUESO	6
1.1. Estructura macroscópica	7
1.2. Estructura microscópica	9
1.2.1. Matriz extracelular.....	9
1.2.2. Células osteoprogenitoras.....	9
1.2.3. Osteoblastos.....	10
1.2.4. Osteocitos.....	10
1.2.5. Osteoclastos.....	10
1.3. Fisiología	13
1.4. Remodelación, reparación y angiogénesis	14
CAPÍTULO II: BISFOSFONATOS	18
2.1. Historia	18
2.2. Indicaciones terapéuticas	18
2.3. Clasificación	19
2.4. Acciones farmacológicas	20
2.4.1. Farmacodinamia.....	20
2.4.2. Farmacocinética.....	22
2.5. Dosis y consideraciones principales	22

CAPÍTULO III: OSTEONECROSIS.....	26
---	-----------

CAPÍTULO IV: OSTEONECROSIS ASOCIADA AL USO DE BISFOSFONATOS EN EL MAXILAR Y EN LA MANDÍBULA.....	27
---	-----------

4.1. Historia.....	27
4.2. Etiopatogenia.....	31
4.3. Cuadro clínico.....	35
4.4. Datos epidemiológicos.....	39
4.5. Diagnóstico.....	45
4.6. Tratamiento.....	48
4.7. Consideraciones en el manejo dental.....	52

CONCLUSIONES.....	56
--------------------------	-----------

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	58
--	-----------

INTRODUCCIÓN

La osteonecrosis asociada al uso de bisfosfonatos es una enfermedad relativamente nueva, y por lo tanto poco difundida en el medio odontológico. El propósito de éste trabajo es difundir información en torno a ella, ya que actualmente el número de pacientes que inician su tratamiento con estos medicamentos para trastornos óseos tan comunes como la osteoporosis es cada vez mayor, por ello es necesario que el cirujano dentista posea más conocimientos respecto al trastorno. Por otra parte, las repercusiones que éste tipo de osteonecrosis tiene son diversas, y al grupo de personas que afecta en mayor medida son los que tienen antecedentes relacionados con el cáncer, ambas enfermedades ocasionan tan sólo el deterioro de la calidad de vida del paciente, si el profesional de la salud se encuentra informado, podrá ayudar a contrarrestar los efectos negativos a nivel oral.

Los datos que actualmente existen son pocos, y algunas veces resultan contradictorios, pero todos ellos dejan clara la necesidad de realizar más estudios al respecto. La cantidad probable de casos registrados es mínima, probablemente porque en algunas situaciones por el desconocimiento se han realizado diagnósticos erróneos atribuyendo a otras entidades como las responsables. Al igual que en otros países, en México no existen datos confiables que muestren la incidencia y prevalencia de la osteonecrosis asociada al uso de bisfosfonatos, pero si pudiéramos ver el número de personas afectadas, probablemente éste sería de magnitud considerable.

Cabe señalar la labor de investigación de las personas relacionadas con el tema, como las que laboran en el Hospital de Cancerología de la Ciudad de México, su interés por quienes padecen ésta enfermedad fue en gran medida la motivación para realizar mi investigación.

CAPÍTULO I: HUESO

El hueso es un tejido conectivo especializado cuya matriz extracelular se encuentra calcificada, ahí mismo quedan atrapadas las células que la secretaron. Aunque es una de las sustancias más duras del cuerpo, es un tejido dinámico que cambia constantemente en relación con las tensiones que recibe. Por ejemplo, las presiones aplicadas a un hueso producen su resorción, en tanto que la tensión que se le aplica da por resultado la formación de nuevo hueso.¹

El tejido óseo (hueso) forma la mayor parte del esqueleto, y ambos realizan distintas funciones básicas:

Sostén. El hueso proporciona un andamio para el cuerpo, sostiene a los tejidos blandos y proporciona puntos de unión para muchos de los músculos esqueléticos.

Protección. Los huesos protegen contra las lesiones a los órganos internos. Por ejemplo, los huesos del cráneo protegen al encéfalo; las vértebras rodean a la médula espinal.

Movimiento. Los músculos esqueléticos se insertan en los huesos. Cuando los músculos se contraen tiran de ellos y juntos, producen el movimiento.

Homeostasis mineral. El tejido óseo almacena varios minerales, sobre todo Ca^{2+} y P, que son importantes para la contracción muscular y para la actividad nerviosa, entre otras funciones.

Lugar de producción de las células sanguíneas. En determinadas partes de los huesos, un tejido conjuntivo especial llamado médula ósea roja produce células sanguíneas mediante el proceso de la hematopoyesis.

Almacenamiento de energía. Los lípidos almacenados en las células de un segundo tipo de médula ósea, llamada médula amarilla, constituyen una importante reserva de energía química.²

1.1. Estructura macroscópica

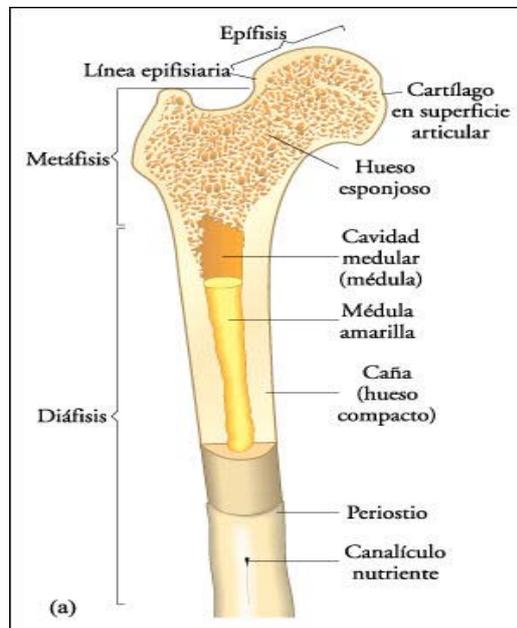


Figura 1. Un hueso largo: el fémur.³

El sistema esquelético se encuentra formado por cartílago, hueso, médula ósea y periostio.

Las observaciones a simple vista del fémur (hueso largo) en corte longitudinal nos permiten observar los dos tipos de estructura ósea. El *hueso compacto* y el *hueso trabecular* o *esponjoso* (Fig. 2).^{1, 2}



Figura 2. Hueso cortical y esponjoso.⁴

La observación del hueso esponjoso revela *trabéculas* y *espículas* óseas ramificadas que nacen de la superficie interna del hueso compacto hacia la cavidad medular. No existen conductos de Havers en el hueso esponjoso, pero sí distribuciones irregulares de laminillas. Estas contienen lagunas que albergan a los osteocitos, que se nutren por difusión desde la cavidad medular, que está llena de médula ósea.

El hueso compacto está compuesto por laminillas distribuidas en cuatro sistemas; estos son los siguientes: laminillas circunferenciales internas, laminillas circunferenciales externas, sistema de conductos de Havers (osteonas) y laminillas intersticiales.¹

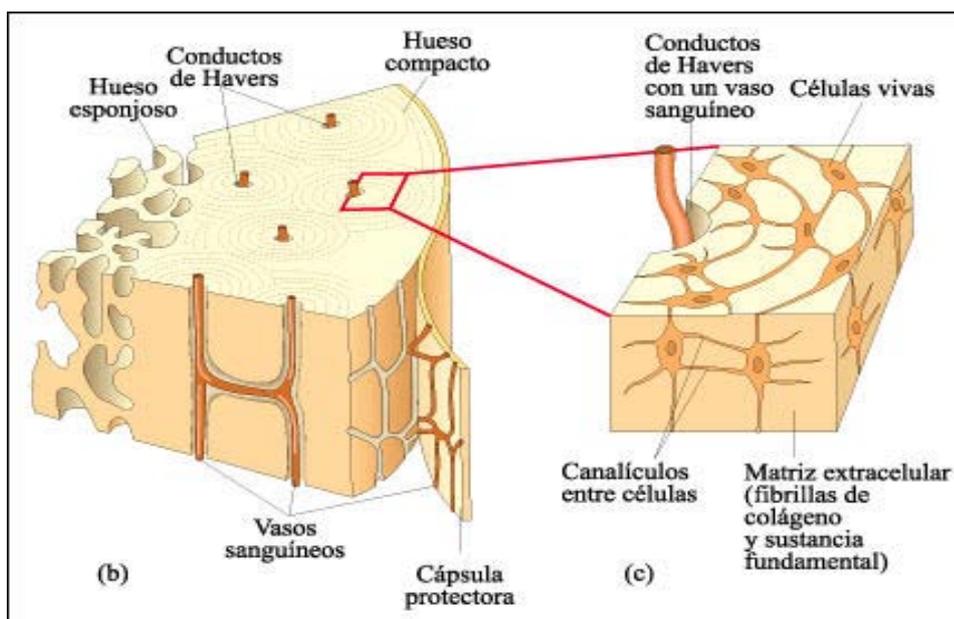


Figura 3. Conductos de Havers.⁴

Cada conducto de Havers (Fig. 3), revestido por una capa de osteoblastos y células osteoprogenitoras, alberga un paquete vasculonervioso con su tejido conectivo acompañante.

Los conductos se encuentran conectados entre sí por medio de los conductos de Volkmann, que son espacios vasculares orientados de manera perpendicular a los primeros.¹

1.2. Estructura microscópica

1.2.1. Matriz extracelular:

Como otros tejidos conjuntivos, el hueso o tejido óseo contiene una abundante matriz extracelular que rodea a las células ampliamente separadas unas de las otras. La matriz está formada por dos componentes: el orgánico (35%) y el inorgánico (65%).

La sustancia osteoide (matriz ósea no calcificada) recién depositada por los osteocitos, debe someterse durante tres semanas a un proceso de maduración, hasta que esté capacitada para acumular el material inorgánico, el cual es una combinación de múltiples estados amorfos y cristalinos, estos últimos compuestos sobre todo por cristales de hidroxapatita. El componente orgánico de la matriz está constituido por haces de colágena tipo I.

Las fibras colágenas se disponen siguiendo las líneas de fuerza tensional, por ello el hueso es muy resistente a la tensión. También contiene pequeñas proporciones de colágeno tipo III y IV. El 10% restante está constituido por sustancias no colágenas; como glicoproteínas, fosfoproteínas, proteoglicanos, enzimas, productos extravasados de la sangre y factores de crecimiento.^{1, 2,5}

1.2.2. Células osteoprogenitoras:

Las células osteoprogenitoras pueden ser de dos tipos: los preosteoblastos y los preosteoclastos. Los primeros proceden de células mesenquimáticas

indiferenciadas, estas células dan lugar a los osteoblastos. Los preosteoclastos que derivan de los monocitos o de sus precursores dan origen a los osteoclastos.

1.2.3. Osteoblastos:

Son células encargadas de la síntesis, secreción y mineralización de la matriz orgánica. Tapizan las superficies óseas a manera de una capa epitelioide de células conectadas entre sí. Entre las propiedades de los osteoblastos destaca la de poseer receptores para la vitamina D y la parathormona (PTH).

1.2.4. Osteocitos:

A medida que los osteoblastos van secretando la sustancia osteoide, que posteriormente se calcifica, algunos quedan encerrados dentro de la misma y se transforman en osteocitos. Las cavidades que los alojan se denominan lagunas (osteoplastos u osteoceles).^{7, 1}

De las lagunas se desprenden radialmente un gran número de conductillos en cuyo interior se alojan prolongaciones citoplasmáticas de los osteocitos y hacen contacto entre sí por medio de nexos. En consecuencia, todas estas células quedan intercomunicadas por medio de un sistema de lagunas y conductos que forman una red funcional tridimensional nombrada también sistema de microcirculación ósea.

1.2.5. Osteoclastos:

Son células encargadas de degradar la matriz, es decir, de producir la resorción ósea. Siempre se encuentran adosados a la matriz calcificada por lo que se cree, que en caso de existir osteoide, éste es removido previamente por la acción de los osteoblastos estimulados por la PTH. Aparentemente, las moléculas que son liberadas al deteriorarse la matriz por

actividad de los osteoblastos atraen a los monocitos. Estos dan lugar a los preosteoclastos que al fusionarse dan a su vez origen a los osteoclastos.

Los osteoclastos son células grandes, multinucleadas. Debido a su origen y características morfofuncionales, se consideran integrantes del sistema fagocítico mononuclear, formado por todos los macrófagos de nuestro organismo, más los monocitos y células precursoras que les dan origen.⁶

Se han identificado múltiples factores que regulan el desarrollo del osteoclasto. Los factores producidos por los osteoblastos o las células del estroma medular permiten que los osteoblastos controlen el desarrollo de la actividad del osteoclasto. El factor estimulante de colonias de macrófagos (macrophage colony-stimulating factor, M-CSF) desempeña un papel decisivo, debido a que provoca la formación de los osteoclastos activos.

El ligando del RANK (ligando del receptor activador del factor nuclear kappa-beta), es un miembro de la familia del factor de necrosis tumoral (tumor necrosis factor, TNF) que se expresa en la superficie de los progenitores de los osteoblastos y los fibroblastos del estroma. En un proceso que conlleva interacciones intercelulares, el ligando de RANK se une al receptor RANK en los progenitores del osteoclasto, estimulando la diferenciación y activación de éste. Por otra parte, existe un receptor señuelo soluble, llamado osteoprotegerina (OPG), que puede fijar el ligando de RANK e inhibir la diferenciación de osteoclastos (Fig. 4).

En la manipulación genética de animales, se induce una desestructuración dirigida al gen OPG, la cual da lugar a una profunda osteoporosis. Si el RANK es desactivado, los animales carecen de osteoclastos y sufren osteopetrosis, con hueso excesivamente engrosado. Diversos factores de

crecimiento y citocinas (incluidos interleucina 1, 6 y 11, el TNF y el interferón gamma) modulan la diferenciación y la función del osteoclasto.^{7, 8, 9}

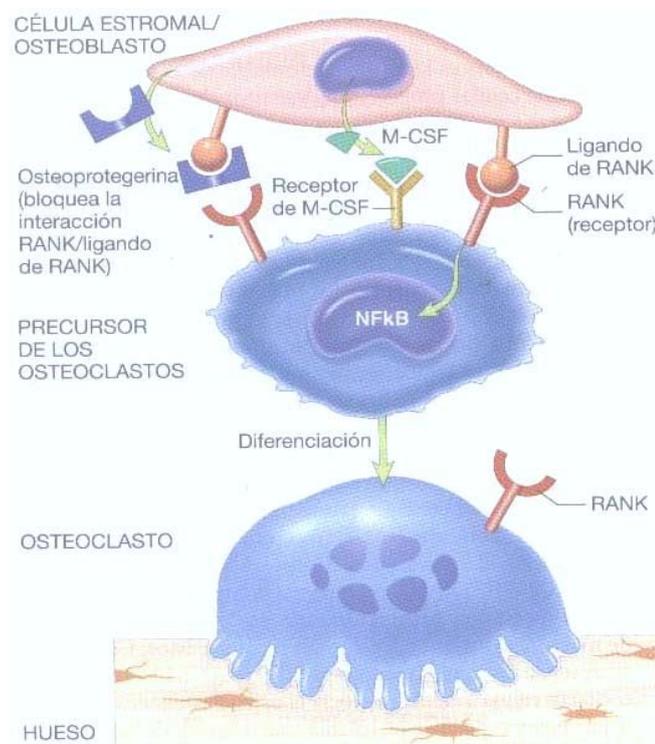


Figura 4. Mecanismos moleculares que regulan la formación y función de los osteoclastos.¹⁰

La mayor parte de las hormonas que influyen en el funcionamiento del osteoclasto no actúan directamente en ésta célula, sino más bien influyen en la señalización del M-CSF y el ligando de RANK por parte de los osteoblastos. Tal es el caso de la hormona PTH y la vitamina D. En cambio, la calcitonina se une a su receptor en la superficie basal de los osteoclastos e inhibe directamente la función de éstas células.

En su superficie de resorción, los osteoclastos presentan un “borde festoneado o rugoso” formado por abundantes microvellosidades irregulares provistas de microfilamentos de actina (Fig. 5). Entre las microvellosidades

se originan invaginaciones de membrana tubulares muy tortuosas que se introducen profundamente en el citoplasma.^{6,8}

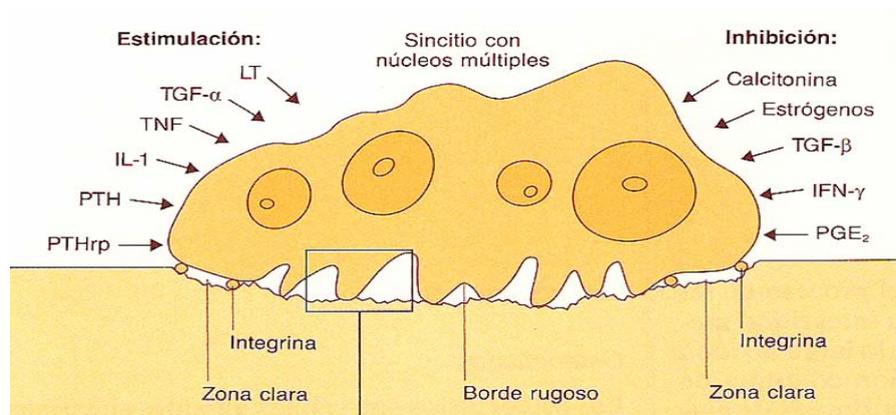


Figura 5. Osteoclasto.⁴

En el borde externo de la superficie de resorción se encuentra una zona perimetral denominada zona de sellado del osteoclasto, la cual delimita un compartimiento cerrado entre el borde rugoso del osteoclasto y el hueso subyacente. Contiene microfilamentos y se fija al hueso permitiendo que debajo del borde rugoso, se forme un microambiente cerrado en donde se producen los fenómenos de la resorción. Entre las propiedades más características de los osteoclastos destacan la existencia de receptores de calcitonina y la presencia significativa de anhidrasa carbónica en las microvellosidades.^{6,11}

1.3. Fisiología

El hueso constituye un depósito de Ca^{2+} , Mg^{2+} , P y otros iones necesarios para las funciones homeostáticas. Estos desempeñan funciones importantes en el organismo y su homeostasis corporal se mantiene por la regulación de sus procesos de absorción, movilización y eliminación. En el control de estos, principalmente tres hormonas participan, la PTH, la vitamina D y la calcitonina.

La PTH, vitamina D, calcitonina y proteína relacionada con la PTH (PTHrP):

La PTH estimula la producción de osteoblastos y la calcificación de la matriz ósea, sin embargo, siempre que comienza a descender la concentración plasmática de Ca^{2+} , la PTH, actúa elevando a niveles normales el Ca^{2+} sanguíneo, estimulando la actividad de los osteoclastos en la resorción ósea. Además promueve la reabsorción de Ca^{2+} en los riñones, y al mismo tiempo inhibe la reabsorción de fosfato (PO_4^{3-}). También interviene en la síntesis de vitamina D. Ésta última, facilita la absorción de Ca^{2+} y PO_4^{3-} , y en los osteoblastos promueve la síntesis de proteínas no colágenas e inhibe la formación del colágeno; simultáneamente la vitamina D, participa en la diferenciación de células precursoras hacia osteoclastos. La calcitonina, por su parte se une a receptores específicos en los osteoclastos, e inhibe la actividad de estas células, por consiguiente no se liberan minerales hacia el plasma. La calcitonina también estimula la reabsorción renal de Ca^{2+} , aunque es menos eficaz que la PTH. En condiciones fisiológicas, la PTHrP es indetectable en sangre, sin embargo, durante el desarrollo de algunos tipos de cáncer, ésta produce hipercalcemia, aumentando la resorción ósea.

1.4. Remodelación, reparación y angiogénesis

El remodelamiento de hueso ocurre a lo largo de las líneas de fuerza generada por la tensión mecánica. Las señales de estas fuerzas mecánicas son percibidas por los osteocitos, que transmiten señales a los osteoclastos, a los osteoblastos o a sus precursores.

A medida que se produce la resorción u osteólisis, los osteoclastos van excavando la superficie del tejido óseo, formando unas cavidades que se conocen como lagunas de Howship, donde los osteoclastos se adhieren, a través de una integrina a componentes de la matriz ósea, ahí el osteoclasto,

secreta H^+ , Cl^- y proteasas como la catepsina K, hacia un espacio confinado que podría compararse con un lisosoma extracelular. La superficie activa del osteoclasto forma compuesta por el “borde festoneado”, contiene ATPasa (trifosfatasa de adenosina) de *bomba de protones* especializada que secreta ácido y solubiliza la fase mineral (Fig. 6).^{8, 12-16}

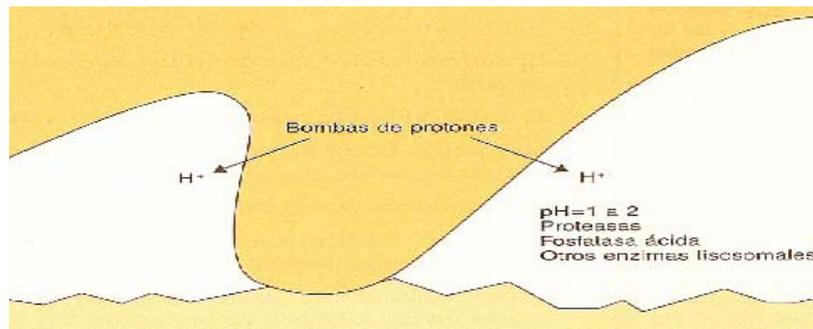


Figura 6. Bomba de protones del osteoclasto.⁴

Cuando los osteoclastos se retiran de las lagunas de Howship, estas son invadidas por los osteoblastos, que forman nuevo tejido óseo. Se completa así el proceso de recambio o remodelado (resorción-neoformación), el que posibilita la permanente renovación del tejido óseo y la adaptación a las fuerzas que se ejercen sobre él, modificando su estructura interna y aún la forma de toda la pieza anatómica. El proceso de recambio está influenciado por factores generales, ya mencionados anteriormente, como la PTH, la calcitonina, la vitamina D y por factores locales, como las interleucinas IL-1, la IL-6, el TNF- α (factor de necrosis tumoral alfa), el IFN- γ (interferón gamma), la PGE₂ (prostaglandina) y el PDGF (factor de crecimiento derivado de las plaquetas).^{1, 6, 8}

En los adultos el remodelamiento de hueso (dentro de los sistemas Haversianos y en el hueso trabecular) continúa durante toda la vida. Los estudios indican que cada año se deposita y elimina hasta 18% del calcio esquelético total. Por consiguiente, el hueso es un tejido con metabolismo

activo que requiere una irrigación sanguínea intacta. El ciclo de resorción y formación de hueso es un proceso muy coordinado que se lleva a cabo en la unidad multicelular básica, que consta de un grupo de osteoclastos y de osteoblastos (Fig. 7).⁸

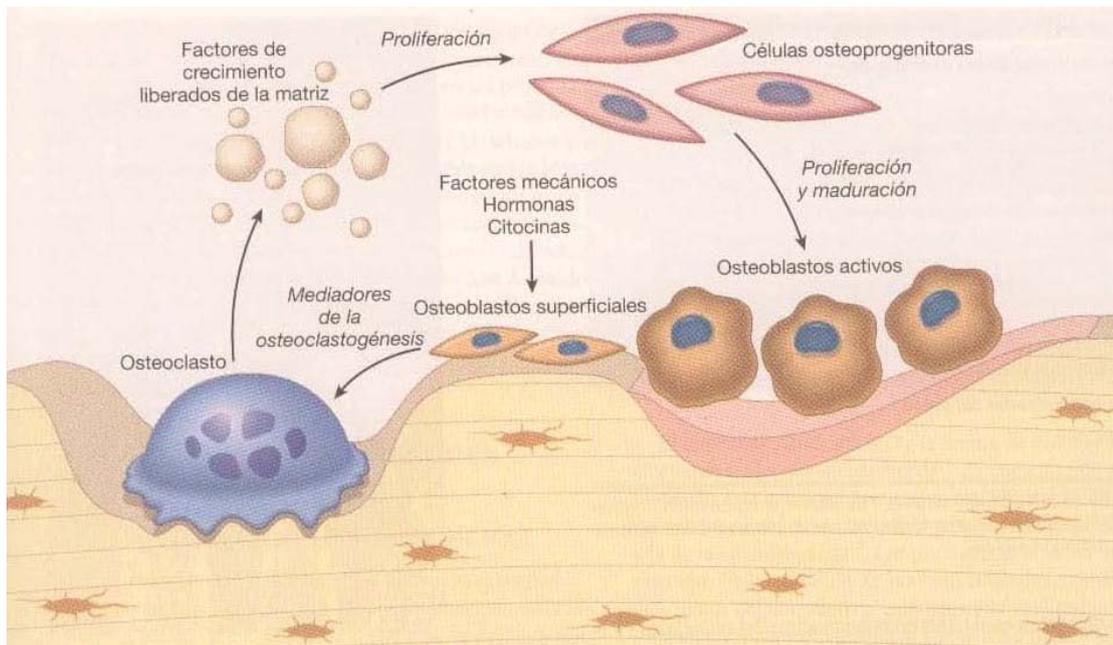


Figura 7. La resorción y la formación ósea son procesos acoplados.¹⁰

La respuesta del hueso a las fracturas, las infecciones, la interrupción de la irrigación sanguínea y las lesiones expansivas es relativamente limitada.

El hueso muerto sufre resorción y es necesario que se forme hueso nuevo, proceso que se realiza junto con el crecimiento de nuevos vasos sanguíneos en la zona afectada (angiogénesis), esto tiene importancia también en el crecimiento patológico con formación de tumores.¹⁷

Los factores angiogénicos producidos por el cáncer, provocan el crecimiento de muchos vasos sanguíneos nuevos, por lo que aportan nutrientes necesarios para el crecimiento celular.¹⁸

Muchos factores participan en la angiogénesis. Un compuesto clave es un factor de crecimiento de naturaleza proteínica, el *factor endotelial de crecimiento vascular (VEGF)*. Existen múltiples isoformas de ese factor, y tiene por lo menos tres receptores, de los cuales sólo se conoce la tirosincinasa. Parece que el VEGF es el principal determinante para la angiogénesis, pero hay otros factores que aún no se han podido identificar.

Algunas de las isoformas del VEGF y algunos de sus receptores parecen destinados en especial a la formación de vasos linfáticos (linfangiogénesis) en lugar de vasos sanguíneos. La mayoría de los factores de crecimiento vascular actúan en todos los tejidos. Pero, recientemente se descubrió un VEGF producido por las glándulas endócrinas exclusivo para los vasos sanguíneos de las mismas.

Las acciones del VEGF y los otros factores son complejas y aún hay mucho por descubrir sobre los factores implicados en la angiogénesis y la forma en que actúan juntos para regular la formación de vasos sanguíneos y linfáticos en los animales vivos.¹⁹

CAPÍTULO II: BISFOSFONATOS

2.1. Historia

A pesar de que estas drogas fueron sintetizadas en el siglo XIX, el conocimiento sobre sus características biológicas data de la década del año 1960. En el pasado, estos componentes fueron utilizados para múltiples propósitos industriales, como agente antisedimentación y para prevenir la formación de carbonato de calcio.

En el año de 1865, el profesor Fleisch observó que el pirofosfato impedía la formación de cristales y la disolución *in vitro*, también demostró que los análogos de los pirofosfatos, es decir, los bisfosfonatos (BFF) interactuaban de forma similar al fosfato de calcio *in vitro*, inhibiendo tanto la mineralización como la reabsorción ósea animal.

En 1969 se publicó por primera vez acerca de los BFF en el “Science and Nature”. El etidronato sódico fue el primero de ésta clase de fármacos en ser comercializado en los Estados Unidos.²⁰⁻²²

2.2. Indicaciones terapéuticas

Conforman un grupo de fármacos importantes para el tratamiento de los siguientes trastornos principalmente: dolor refractario y metástasis óseas en el cáncer, hipercalcemia maligna, osteoporosis y enfermedad de Paget.

Como tratamiento en el cáncer, se utilizan para ayudar a controlar la pérdida ósea resultante de las lesiones metastásicas en ese tejido. Los medicamentos reducen los eventos relacionados con el esqueleto (fracturas) asociados al mieloma múltiple y los tumores sólidos (producidos durante la metástasis ósea) que se presenta en el cáncer de mama, pulmón, y próstata.²³

Son útiles para tratar la osteoporosis, en la cual existe un desequilibrio entre los procesos de formación y resorción óseas, con predominio de éste último.²⁴

En las zonas de hueso pagético existe un gran número de osteoclastos hiperactivos, por lo que el tratamiento de ésta enfermedad se basa en la supresión de la actividad osteoclástica.²⁵

En casos excepcionales (no específicamente aclarados por la FDA) se ha reportado su uso en la osteogénesis imperfecta, displasia fibrosa y enfermedad de Gaucher. Igualmente se ha utilizado en Odontología, en un intento para evitar la pérdida ósea en mujeres posmenopáusicas y para la prevención de cálculos dentales.²⁶⁻²⁹

2.3. Clasificación

Se clasifican en BFF de primera generación: Etidronato, Clodronato; de segunda generación: Tiludronato, Pamidronato, Alendronato y de tercera generación: Risedronato, Ibandronato y Zoledronato. Además, están divididos en dos subclases basadas en el contenido o no de un átomo de nitrógeno en sus cadenas laterales.^{30, 31}

Nombre genérico	Marca comercial	Formulación	Laboratorio	Contenido nitrógeno	Año de aprobación por la FDA
Alendronato	Fosamax [®]	Oral	Merck & Co.	Sí	1995
Étidronato	Didronel [®]	Oral/IV	Procter & Gamble	No	1977
Ibandronato	Boniva [®]	Oral	Roche	Sí	2005
Pamidronato	Aredia [®]	IV	Novartis	Sí	1991
Risedronato	Actonel [®]	Oral	Procter & Gamble	Sí	1998
Tiludronato	Skelid [®]	Oral	Sanofi	No	1997
Ácido zoledrónico	Zometa [®]	IV	Novartis	Sí	2001

Adapted from Ruggiero

Tabla 1. Bisfosfonatos aprobados por la FDA.²⁶

2.4. Acciones farmacológicas

Los BFF fueron diseñados para imitar la acción del pirofosfato en los sistemas biológicos. La sustitución de la estructura básica = P – O – P = del pirofosfato por = P – C – P = incrementa la resistencia a la hidrólisis enzimática y permite que la acción se prolongue y sea útil en el organismo.

2.4.1. Farmacodinamia:

No se conoce claramente el mecanismo de acción de los BFF. Estos medicamentos bloquean, en efecto, la precipitación del fosfato cálcico y su transformación en hidroxapatita. Pero al mismo tiempo se ha comprobado que inhiben la resorción del hueso entorpeciendo la acción resortiva de distintos agentes: La PTH, vitamina D, linfocinas y prostaglandinas. También estimulan indirectamente la actividad de los osteoblastos, tienen efectos antiapoptóticos sobre ellos tanto *in vivo* como *in vitro*.³²⁻³⁵

Se acumulan en sitios con formación activa de hueso, haciendo estas zonas más resistentes a la disolución osteoclástica. Durante el remodelado de hueso, estos medicamentos son captados por los osteoclastos e internados en su citoplasma celular donde inhiben la actividad e incluso el ciclo biológico de éstas células, por la interferencia de procesos bioquímicos específicos, lo que impide la fijación celular a la superficie ósea de resorción, la pérdida de actividad del “borde festoneado” y del ensamblaje citoesquelético. Además, previenen la diferenciación de sus precursores (monocitos). Los mecanismos puede diferir entre los BFF individuales, según posean o no nitrógeno en su cadena R2. Algunos de estos mecanismos son:

- 1) Inhibición de la bomba de protones osteoclástica, necesaria para la disolución de la hidroxapatita.

2) Disminución de la formación y activación de osteoclastos.

3) Aumento de la apoptosis (muerte celular programada) de los osteoclastos.

Se piensa que los BFF menos potentes (sin átomo de nitrógeno) inducen la muerte citotóxica de los osteoclastos por la formación de metabolitos citotóxicos de adenosin trifosfato (ATP), al unirse a análogos no hidrolizables de ATP, estos productos se acumulan e interfieren con el metabolismo intracelular.

Los BFF potentes (con nitrógeno), inhiben la vía del mevalonato, en particular la farnesilpirofosfato-sintetasa (enzima que participa en la síntesis de colesterol). En la citada vía se sintetizan dos metabolitos, el farnesilpirofosfato y el geranilpirofosfato, necesarios para la prenilación de proteínas tipo Ras, Rho, Rab y Rac, indispensables para la función del osteoclasto. La inhibición de la prenilación proteica y la disrupción funcional de estas proteínas reguladoras explica la pérdida de actividad de los osteoclastos y la inducción final de apoptosis.^{23, 27, 31, 32, 36, 37}

Otros estudios se han enfocado en investigar los efectos de los BFF sobre las células tumorales. Experimentos *in vitro* han confirmado que pueden inhibir la adhesión de las células neoplásicas al hueso, reduciendo la habilidad para invadir las membranas artificiales y la migración celular. También impiden el crecimiento celular de células malignas, también por la interrupción de la vía del mevalonato.

Todos los BFF *in vitro*, pueden inhibir la matriz de metaloproteinasas (una familia de enzimas dependientes de zinc, que participan en la reparación habitual de heridas, y que son usadas por las células tumorales para facilitar la invasión a los tejidos circundantes).

En modelos animales, los BFF destruyen la estrecha relación que existe entre las células del cáncer y los osteoclastos previniendo la liberación del TGF- β (factor de transformación del crecimiento beta) y IGF-I (factor de crecimiento tipo insulina I).

Adicionalmente, en modelos animales, se ha comprobado que el ácido zoledrónico (zoledronato), puede inhibir la *angiogénesis* (reduciendo el desarrollo de nuevos vasos sanguíneos) y suprimir la proliferación de células endoteliales. De manera similar, se ha comprobado una reducción en la circulación del VEGF en humanos, tras la administración del medicamento.³¹

2.4.2. Farmacocinética:

Los resultados en estudios clínicos y con animales indican que en dosis orales se absorbe menos del 10% de estos fármacos. Los alimentos disminuyen la absorción, por lo que su administración requiere que el estómago esté vacío, deben administrarse con 180-235ml de agua por lo menos 1 hora antes del desayuno, se recomienda que el paciente no esté en decúbito durante ese período, para evitar el reflujo y la aparición de lesiones esofágicas. La vida media de estos y de los administrados por vía intravenosa se encuentra en un rango de 0.5 a 2 horas máximo debido a su llegada rápida a la matriz ósea, donde del 30% al 70% de la dosis intravenosa o absorbida (si fue administrada por vía oral) se acumula en el hueso. El restante es excretado sin cambio en la orina. La porción unida al hueso se mantiene durante meses, o años hasta que el hueso sea reabsorbido.

2.5. Dosis y consideraciones principales

La dosis óptima y la duración apropiada del tratamiento con estos medicamentos todavía es incierta. Sin embargo, se utilizan principalmente como se menciona a continuación:

Etidronato: es utilizado para el tratamiento de la osteoporosis, se administra en dosis única de 400mg/día, en ciclos de 2 semanas, que se repiten cada 3 meses. La administración continua de etidronato puede inhibir la mineralización y causar osteomalacia focal, por lo cual se administra de manera intermitente. Es aconsejable asociarlo con calcio y vitamina D.

Clodronato: sus indicaciones más importantes son para el tratamiento de la hipercalcemia aguda, a dosis de 300 mg/día por vía intravenosa a lo largo de 4 horas de infusión, durante 4 ó 5 días y en la enfermedad de Paget, a dosis de 1.600mg/día en dos tomas orales durante 6-12 meses.

Pamidronato: es especialmente efectivo para el tratamiento de: hipercalcemias tumorales, metástasis óseas y enfermedad de Paget. Se ha utilizado con éxito en la osteogénesis imperfecta, por vía parenteral. Habitualmente se administra sólo en infusión intravenosa, a lo largo de 2-4 horas. Las dosis varían de un caso a otro en función de la intensidad del trastorno. La dosis máxima es de 90mg infundidos durante 24 horas en suero salino o glucosado (puede repetirse al cabo de tres semanas). En las hipercalcemias se inicia el tratamiento con 15mg y se procede de acuerdo con las modificaciones de la calcemia. En la enfermedad de Paget la dosis total es de 180mg, distribuidos a lo largo de 6 semanas, en infusiones cada 1 ó 2 semanas, que se repiten a los 6 meses, en función de su efectividad. El pamidronato es utilizado también para el tratamiento de la osteoporosis, se administra por vía intravenosa lenta durante tres horas, 30mg cada tres meses.

Alendronato: está indicado en la prevención de la osteoporosis, en dosis de 5 mg/día, y para su tratamiento, en dosis de 10mg/día o de 70mg/semana.

Risedronato: su dosificación es de 5mg diarios ó 35mg semanales para la prevención y el tratamiento de la osteoporosis. En la enfermedad de Paget su dosis es de 30mg/día durante 2 meses, o como máximo, 3 meses.

Ibandronato: está indicado para el tratamiento de las hipercalcemias y metástasis osteolíticas tumorales, a dosis única intravenosa de 2-4mg, aunque puede requerirse su repetición tras meses consecutivos. Para el tratamiento de la enfermedad de Paget se administra a dosis única intravenosa de 2mg. Par el tratamiento de la osteoporosis, su dosis es de 2mg cada 3 meses por vía parenteral, logrando el aumento de la masa ósea. Recientemente ha demostrado reducir la tasa de fracturas.

Zoledronato (ácido zoledrónico): está indicado para el tratamiento de la hipercalcemia de origen maligno, metástasis osteolíticas tumorales y osteoporosis, en ésta última aumenta la densidad mineral ósea al año tras la dosis única de 4mg.

En el tratamiento de la hipercalcemia por neoplasias y en la metástasis ósea, la dosis es de 4mg cada mes, infundidos durante 15 minutos, si es tolerado, es común en éste caso, que se mantenga la terapia con el medicamento de manera indefinida.

Se ha documentado su uso en el tratamiento de la enfermedad de Paget a dosis única en infusión de 5mg, con la que mantiene su efecto bioquímico por al menos 2 años.

Los BFF son fármacos en general bien tolerados, cuando se administran correctamente. Los efectos secundarios relacionados con el aparato digestivo superior son los más frecuentes incluyen diarrea, náuseas, dolor abdominal, úlceras esofágicas, esofagitis y estenosis esofágicas. Además ulceraciones mucosas. Se han observado también mialgias, fracturas óseas por estrés y padecimientos similares a la influenza. Raramente se han descrito efectos adversos oculares, como conjuntivitis, escleritis y uveítis.

Whyte, reportó osteopetrosis en un niño, al cual le administraron altas dosis de pamidronato por más de dos años.

Por vía intravenosa pueden producir insuficiencia renal si se administran dosis altas en periodos cortos de tiempo.

Reportes recientes han descrito osteonecrosis asociada al uso de BFF, principalmente relacionando a los medicamentos que poseen nitrógeno, en comparación con los que no lo tienen. Ésta condición es aceptada como una complicación en pacientes con cáncer.^{23, 24, 26, 27, 31-33, 35-42}

CAPÍTULO III: OSTEONECROSIS

El infarto de hueso y médula, es decir, la necrosis avascular, es un acontecimiento que puede producirse en la cavidad medular de las metáfisis y diáfisis o en la región subcondral de la epífisis. *Todas las formas de necrosis ósea son debidas a isquemia.* Sin embargo, los mecanismos que producen la isquemia son variados, e incluyen los siguientes:

- Causas traumatológicas: lesiones, fracturas o daños en los vasos sanguíneos (radioterapia).
- Causas no traumatológicas: uso prolongado de ciertos medicamentos, como corticoesteroides, consumo excesivo o prolongado de alcohol.

Los estados patológicos asociados a infartos óseos son diversos. Además de las fracturas, en la mayoría de las ocasiones, los hallazgos son de origen idiopático o secundarios a la administración de corticoesteroides, aunque en algunos casos no está clara su fisiopatología.

Las características anatomopatológicas de los tipos de necrosis ósea son similares, independientemente de la causa.^{10, 43}

CAPÍTULO IV: OSTEONECROSIS ASOCIADA AL USO DE BISFOSFONATOS EN EL MAXILAR Y EN LA MANDÍBULA

4.1. Historia

La osteonecrosis asociada al uso de BFF, fue descrita inicialmente en un reporte realizado por Marx y Stern en el año 2002. En ese momento tan sólo pareció ser un hallazgo curioso de hueso expuesto que no sanaba y que cuando se realizaba el debridamiento, la condición empeoraba y contribuía a aumentar la extensión de la lesión.

Todos los pacientes describieron que habían recibido terapia con el medicamento conocido como pamidronato, cuyo nombre comercial es “Aredia”, el cual es manufacturado por el laboratorio Novartis; el fármaco fue utilizado para el control de tumores malignos relacionados con el depósito de hueso.

La primera alerta médica formal sobre la complicación de éste medicamento fue publicada en el 2003 en el “Journal of Oral and Maxillofacial Surgery” (JOMS), en la cual se describen 36 casos asociados con el uso de BFF administrados por vía intravenosa; los medicamentos utilizados fueron el pamidronato y el zoledronato, el nombre comercial de éste último es “Zometa”, producido por el laboratorio Novartis.

Antes de la publicación de la alerta, representantes del laboratorio Novartis, fueron invitados para examinar 2 de los pacientes y discutir acerca de los otros 34 que fueron reportados, los cuales presentaban osteonecrosis. Aunque los representantes expresaron su preocupación acerca de la

condición de estos pacientes, negaron la posibilidad de que la osteonecrosis tuviera alguna conexión con los medicamentos, ya que en sus estudios preclínicos realizados en animales no se encontró alguna evidencia de necrosis ósea, ni tampoco la había en alguna de las 3,600 personas que también participaron en los estudios.

Ellos atribuyeron la exposición ósea a la quimioterapia que los pacientes habían recibido y a la dexametasona que había sido administrada al 55% de los pacientes.

Después de la visita, el doctor Peter Terrasoff, quien era director médico de Novartis, publicó una réplica de la primera alerta médica, negando determinadamente que hubiera alguna relación causal entre los BFF intravenosos producidos por Novartis y la osteonecrosis en estos pacientes.

La toxicidad de la quimioterapia fue un culpable aceptable y conveniente. Después, la JOMS publicó un estudio, en el que Wang menciona 4 casos de necrosis ósea en la mandíbula, cuya causa fue atribuida totalmente a la quimioterapia. Así mismo, fue reportado que los 4 habían tomado Aredia. Posteriormente, el autor publicó un artículo, en el que rectificó la causa, mencionando que los BFF eran los que originaban el trastorno.

En julio del 2006, Schwartz refirió que no existe una relación causa y efecto entre los BFF y la osteonecrosis, a pesar de los evidentes hallazgos reportados en la JOMS en Noviembre del 2005 y en la “American Dental Association” en Diciembre del mismo año.

Irónicamente, la evidencia más grande hasta la fecha de dicha relación se encuentra en el estudio de Novartis realizado con el propósito de obtener la aprobación de la FDA para la venta al mercado de los medicamentos.

Éste estudio se llevó a cabo en pacientes con metástasis óseas, en él dividieron a las personas en dos grupos, uno recibió su quimioterapia normal únicamente; el otro grupo recibió quimioterapia más un esteroide y BFF intravenosos.

Sólo quienes recibieron BFF desarrollaron exposición ósea. Éste es considerado como uno de los estudios doble ciego más controlado y confiable realizado en el campo de la Medicina y la Odontología.

Las pruebas preclínicas realizadas en animales por el laboratorio Novartis, no pudieron demostrar que la osteonecrosis está asociada al uso de BFF, porque el hueso animal es fisiológicamente muy resistente a los químicos y daños físicos.

En el área de la cirugía oral y maxilofacial se ha intentado reproducir un modelo animal confiable para estudiar la osteonecrosis asociada al uso de BFF, pero aún no se ha podido conseguir.

En las pruebas realizadas en humanos, Novartis ha intentado negar que alguno de los 3,600 pacientes padeciera exposición ósea en boca. Pero no se realizaron exámenes orales antes o después de la terapia con BFF, y los pacientes tampoco fueron evaluados por dentistas ni por cirujanos maxilofaciales.

Estos factores fueron expuestos en un simposio de BFF y osteonecrosis de la “American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons” realizado en el 2005. Durante el evento el Dr. Noopur Raje, quien fue investigador de Novartis, reportó que los pacientes se quejaron de exposición ósea en boca, pero no fueron atendidos de inmediato porque el protocolo no anticipó éste efecto adverso.

Cabe mencionar, que han habido pacientes a los que les han administrado BFF como terapia para la osteoporosis, particularmente alendronato, cuyo nombre comercial es “Fosamax”, del laboratorio Merck y de manera menos habitual residronato con nombre comercial “Actonel”, también del laboratorio Merck, y que de igual manera han desarrollado osteonecrosis. Y son pacientes que no han tenido cáncer y nunca han sido tratados con alguna quimioterapia o medicación esteroidea.

Novartis invitó a un panel de dentistas generales, cirujanos maxilofaciales, entre otros en los años 2003 y 2004 para revisar casos y sugerir protocolos para la prevención y tratamiento de éste tipo de osteonecrosis. A partir de ello, surgió el reconocimiento por parte de la FDA acerca de la relación entre la osteonecrosis y los medicamentos Aredia y Zometa. Además, fue incluido el efecto adverso en la descripción del producto.

En un libro escrito por Marx y Stern, ellos se dan el crédito de haber identificado por primera vez la osteonecrosis asociada al uso de BFF, pero ésta misma enfermedad posiblemente fue reconocida desde hace más de 100 años, relacionándose con la ocupación industrial y se le llamó “Phossy jaw” o necrosis ocasionada por fósforo. Empleados de fábrica y minas de fosfato de Estados Unidos y Gran Bretaña desarrollaron exposición ósea que no sanaba y se localizaba sólo en boca.

La exposición crónica diaria al fosfato causaba una acumulación de sus componentes en el hueso, produciendo el mismo trastorno clínico actualmente relacionado con la terapia médica a base de BFF (Fig. 8).²⁸

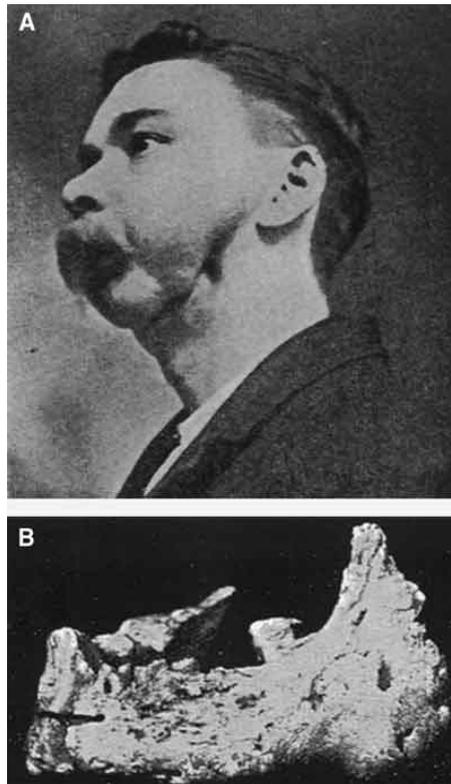


Figura 8.

- A. Deformidad que se presenta como consecuencia de la escisión de la mandíbula completa en un caso de necrosis ocasionada por fósforo. (Nueva York, 1914).
- B. **Necrosis** ocasionada por fósforo resección de la mandíbula completa. (Museo Médico, Hospital de Londres).⁴⁴

4.2. Etiopatogenia

Aunque la causa específica todavía no ha sido establecida, la relación es amplia entre la terapia con BFF y el desarrollo de la osteonecrosis. Los BFF asociados a ésta complicación son los de administración intravenosa: zoledronato y pamidronato, además otros fármacos de ésta familia con contenido nitrógeno, incluyendo las presentaciones orales.

también han sido implicados, estos son los siguientes: alendronato, risedronato e ibandronato. Hasta el año 2006, no se han reportado casos de osteonecrosis relacionada con el uso de clodronato, el cual es un BFF de primera generación.

Los factores de riesgo han sido identificados y podrían ser clasificados como sistémicos y locales: el tratamiento prolongado con BFF (más de un año), higiene oral deficiente, trauma previo, cirugía dento-alveolar, extracción dental, uso de prótesis, presencia de torus, pertenecer al género femenino, condiciones comórbidas como la enfermedad periodontal, diabetes, desórdenes trombofílicos, hiperlipidemia, hipertensión, insuficiencia vascular, estado inmunocomprometido, entre otras, uso de esteroides, terapia con talidomida, edad avanzada, inactividad crónica, etc.

El remodelado óseo es una función fisiológica que ocurre en el hueso normal. Esto remueve el hueso dañado remplazándolo por tejido óseo elástico nuevo. Los BFF se unen al hueso y se incorporan en la matriz ósea, la secreción ácida de los osteoclastos los libera y son fagocitados por éstas células, como resultado de las acciones de los fármacos, el hueso se vuelve frágil e incapaz de reparar las microfracturas fisiológicas que ocurren en el esqueleto humano con la actividad diaria.

En la cavidad oral, el maxilar y la mandíbula, están sujetos al estrés constante provocado por las fuerzas masticatorias. Por su parte, la saliva que recubre los dientes tiene un contenido alto de bacterias. En individuos sanos hay diversos mecanismos físicos e inmunológicos que se encargan de mantener un equilibrio en cuanto a la cantidad de bacterias presentes en la saliva y de reparar el daño producido por las fuerzas. En circunstancias normales dichos mecanismos ocurren rápidamente después de una extracción. Aunque en el 5% de los casos resulta en osteítis posterior a la extracción, la cual se resuelve en un lapso de 2 a 3 semanas.

Teóricamente en un paciente que toma BFF, el daño no es reparado. La necesidad de reparación y remodelado se incrementa cuando hay infección en el maxilar o la mandíbula, y cuando se lleva a cabo la extracción.

En algunos pacientes que usan BFF el hueso es incapaz de cumplir con éstas necesidades, debido a la interrupción, reducción del remodelado (con acumulación de osteocitos no vitales y microfracturas) así como a la hipovascularidad, los cuales resultan en la osteonecrosis, la cual, puede surgir de manera espontánea o también posterior al tratamiento dental como en los procedimientos de la cirugía ósea y la extracción dental (Fig. 9).^{20, 23, 34,}

46-52

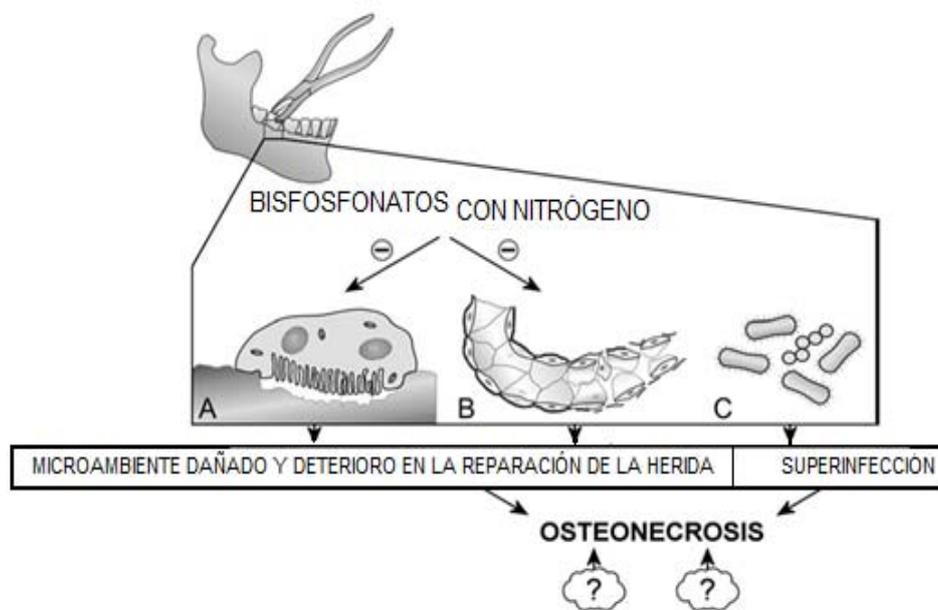


Figura 9. Mecanismo hipotético de la osteonecrosis asociada al uso de BFF. A) Inhibición de la función osteoclástica y angiogénesis. B) La capacidad regenerativa del hueso se encuentra alterada. C) Después del trauma local, la herida no se repara y puede progresar a osteonecrosis y es propensa a la superinfección por la flora comensal pudiendo desarrollar osteomielitis.³¹

El tiempo de reparación en el hueso lesionado es amplio, se han reportado casos en los que ha tardado más de 15 meses en sanar, y otros en los que no se ha descrito ninguna evolución positiva de la osteonecrosis.⁵³

Es interesante que haya sido descrita principalmente en la mandíbula y en el maxilar. No se sabe la razón por la cual los BFF tienen un efecto diferente en estos sitios a diferencia de otros huesos, una razón probable es el alto riesgo de contaminación con bacterias por contacto directo con el hueso (a través del surco gingival o después de la extracción dental, lesiones periodontales, etc.).^{45, 51, 54}

Se ha documentado hipocalcemia e hipofosfatemia en pacientes que se encuentran en terapia con BFF. Se desconoce el efecto que tiene éste desequilibrio iónico sobre el hueso que se encuentra en reparación, pero tal vez provoque mineralización defectuosa del osteoide recién formado. Aunque ninguna de estas observaciones prueba una relación causal, sugieren que los BFF pueden potencialmente estar involucrados en una interacción con otros numerosos efectos, los cuales resulten en la osteonecrosis.³¹

Aún no está claro quiénes son los pacientes con mayor riesgo para desarrollar osteonecrosis asociada al uso de bisfosfonatos, pero ésta complicación ha sido reportada de manera más frecuente en los pacientes con cáncer tratados con BFF administrados vía intravenosa.⁴⁵

Otro factor importante a considerar para el desarrollo de osteonecrosis asociada al uso de BFF, es la anemia. Diversos estudios han mostrado una gran incidencia de anemia en personas ancianas y con cáncer. Desafortunadamente, no se ha encontrado una relación causal específica entre la anemia y el trastorno.⁵³

El tratamiento crónico con zoledronato ha sido implicado como uno de los mayores contribuyentes, en comparación con el pamidronato, para el desarrollo de la osteonecrosis de éste tipo, tal vez por su gran potencia y su actividad antiangiogénica, los cuales pueden provocar un deterioro en el suministro de sangre.⁴⁹

Estudios sugieren que la dosis excesiva de BFF puede comprometer la calidad y densidad ósea; el desarrollo de la osteonecrosis depende de la dosis, así como también de la duración del tratamiento. Cabe señalar, que se ha reportado que puede originarse tan sólo pocos meses después de iniciado el uso de BFF.^{20, 26, 52, 55}

Por lo tanto, la osteonecrosis asociada al uso de BFF resulta de una compleja interacción entre el metabolismo, trauma local, incremento en la demanda para la reparación, infección e hipovascularidad óseos.²³

El conocimiento que se tiene acerca de los efectos de los BFF sobre el hueso, en ésta clase de osteonecrosis, hace pensar que podría responder al tratamiento si se reconoce la entidad en etapas tempranas.⁵³

4.3. Cuadro clínico

La osteonecrosis asociada al uso de BFF, se caracteriza por exposición ósea en el maxilar y/o en la mandíbula, aunque fue publicado un caso en el que la lesión estaba localizada en la cadera. Dicha exposición tiene una duración de más de ocho semanas; por lo general, progresa y se expande, pudiendo desarrollar osteomielitis. Se encuentra en pacientes que han llevado terapia actual o anteriormente con dichos medicamentos, y que no han recibido radiación en los huesos mencionados, por lo que se considera que es un efecto secundario de la intoxicación provocada por los BFF (Fig. 10).^{26, 28, 52,}

La presentación típica incluye dolor, inflamación e infección de los tejidos blandos, exposición y drenado óseos, también puede existir pérdida dentaria. Los síntomas pueden ocurrir de forma espontánea, o por lo regular, en sitios donde previamente se realizó alguna extracción dental. En algunas ocasiones hay sangrado, dificultad para hablar, comer, cuando la necrosis se extiende cerca del nervio trigémino, puede haber parestesia.^{57, 58}

La encía o los tejidos mucosos que rodean al hueso lesionado, usualmente se encuentran inflamados y son sensibles a la palpación lo cual, provoca que la higiene oral se dificulte.

El hueso expuesto puede tener proyecciones, las cuales podrían traumatizar tejidos blandos, incluyendo el borde lateral de la lengua.

Si el paciente padece de enfermedad periodontal y la osteonecrosis se encuentra en zonas afectadas por dicha enfermedad, la movilidad dental puede verse incrementada, con lo que posiblemente se requiera la extracción de algunas piezas dentales.

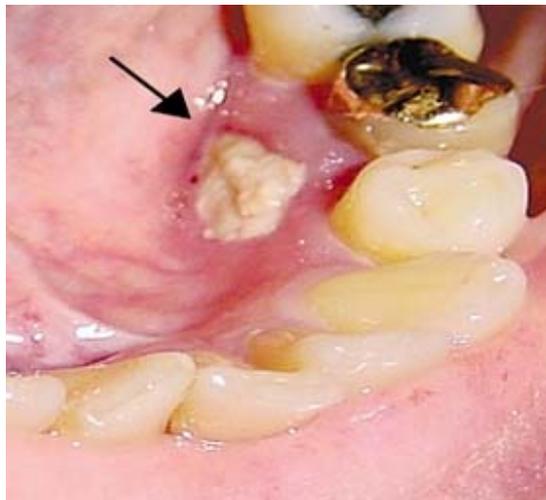


Figura 10. Paciente con mieloma múltiple y osteonecrosis (flecha), su terapia era a base de pamidronato.⁵²

Los síntomas podrían semejar algunos problemas dentales, como odontalgias, abscesos, enfermedad periodontal, etc.

El inicio suele ser con dolor, supuración o bien falta de cicatrización en el proceso alveolar.^{34, 56, 59}

En los protocolos y consensos sobre la osteonecrosis asociada al uso de BFF, se acepta que el criterio para aceptar ésta lesión, será la presencia de exposición ósea maxilar o mandibular con la visión de hueso necrótico. Sin embargo hay algunos casos en los que antes de producirse esta exposición, el paciente presenta una supuración a través de alguna fístula oral en el proceso alveolar, acompañada o no de dolor.

Por lo tanto los signos y síntomas son:

- ❖ *Dolor*, éste es progresivo y mantenido; en ocasiones se necesitan importantes dosis de analgésicos para controlarlo. En etapas tempranas el paciente está asintomático.
- ❖ *Supuración*, a través de alguna fístula gingival.
- ❖ *Exposición de hueso necrótico maxilar o mandibular*, a través de una solución de continuidad de la mucosa.⁵⁹

El sitio más frecuente de localización es en la mandíbula en el área que ocupan los molares (cerca del 70% de los casos), seguida por la región posterior del maxilar (cerca del 30%); solamente en algunas ocasiones se presenta simultáneamente en ambas arcadas. La involucración del maxilar es una notable diferencia, respecto a la osteorradionecrosis (osteonecrosis secundaria a radioterapia en el cáncer relacionado con cabeza y cuello) que afecta a la mandíbula en el 95% de los casos.

Cuando se presenta en el maxilar, la osteonecrosis asociada al uso de BFF puede acompañarse de sinusitis aguda.

En la mandíbula es común que la afectación se localice en la región de la línea milohioidea y en la cresta alveolar mandibular. Estas zonas se encuentran habitualmente irritadas por el movimiento de las prótesis totales en pacientes edéntulos.^{34, 53, 60}

❖ Estadios:

Existen tres estadios en la evolución de la osteonecrosis asociada al uso de BFF, los cuales serán de gran ayuda para establecer y planificar el tratamiento.

- Estadio 1. Caracterizado por exposición ósea asintomática, sin signos clínicos de inflamación ni de infección.
- Estadio 2. Caracterizado por exposición ósea con infección, acompañada de dolor, eritema e inflamación de la mucosa, con o sin supuración.
- Estadio 3. Caracterizado por exposición ósea asociado a dolor, inflamación e infección que es difícil de tratar con antibioterapia oral o intravenosa. La presencia de fístula cutánea secundaria a la osteonecrosis o fractura patológica es frecuente en este estadio.⁵⁹

En los casos que surgen de manera espontánea, frecuentemente el síntoma inicial es una sensación no placentera en la boca, como entumecimiento, parestesia o quemazón, progresando a úlceras con cicatrización lenta.⁴⁵

Si la exposición ósea se extiende, la necrosis se presentaría como secuestro, consistente con osteomielitis.⁵²

La reparación de la lesión en la osteonecrosis asociada al uso de BFF orales parece ser mejor que en la relacionada con BFF intravenosos.

Yarom, describió en su estudio, pacientes con osteonecrosis asociada al uso de BFF; las lesiones más extensas y refractarias al tratamiento ocurrieron en fumadores severos. Se sabe que, el cigarro tiene una influencia negativa en la reparación de las heridas en la cavidad oral, y puede comprometer el resultado final de diversos procedimientos quirúrgicos orales. Es probable encontrar complicaciones si se combina con el uso prolongado de BFF.⁶³

Se ha relacionado el grado de destrucción ósea con la duración del tratamiento, Kumar describe 2 pacientes quienes estuvieron bajo terapia con alendronato oral por diez años y desarrollaron destrucción ósea más severa, con comunicación oro-antral; en uno de ellos estaba involucrado el nervio alveolar inferior, y el otro tuvo parestesia, a diferencia de otros 7 pacientes que lo utilizaron por un periodo corto de tiempo. Curiosamente, el autor reporta que, en sus estudios la mayoría de los casos con osteonecrosis se atribuyeron al uso de alendronato, que tiene una prevalencia relativamente baja según la literatura. Esto es preocupante, debido a que millones de mujeres toman éste medicamento para la prevención de la osteoporosis posmenopáusica, es de esperarse que la osteonecrosis de éste tipo se incremente.²⁶

4.4. Datos epidemiológicos

En mayo del 2005, Novartis hizo una declaración oficial en la que menciona que el número mundial de casos de osteonecrosis asociada al uso de BFF era de 475, incluyendo 14 casos en Suiza. De cualquier manera, éste número no refleja la realidad, ya que en mayo del mismo año, 14 pacientes ya habían sido admitidos, tan sólo en el Departamento de Cirugía Cráneo-Maxilofacial de la Universidad de Zurich.⁶⁴

Actualmente faltan estudios clínicos y epidemiológicos; en algunas publicaciones la prevalencia estimada es alta (de 6%-10%) en pacientes con cáncer que reciben BFF intravenosos, y en quienes reciben terapia oral es más baja.²⁶

En un reporte del “Journal of Clinical Oncology” del año 2005, se estudiaron 252 casos de pacientes que recibieron BFF desde el año 1997. El 6.7% (17 personas) de ellos desarrolló osteonecrosis, distribuidos de la siguiente forma:

- ❖ Mieloma múltiple: 11 por cada 111 personas (6.7%).
- ❖ Cáncer de mama: 2 por cada 70 personas (2.9%).
- ❖ Cáncer de próstata: 3 por cada personas (6.5%).
- ❖ Otras neoplasias (cáncer de pulmón, de cérvix, endometrio, de estómago, de riñón, entre otros): 1 por cada 25 personas (4%).

Quince es el promedio de infusiones administradas al total de pacientes (incluyendo a los que no desarrollaron osteonecrosis) y el tiempo promedio de exposición fue de veinte meses.

Promedio de infusiones entre los diferentes tipos de padecimientos:

- ❖ Mieloma múltiple: 23 infusiones.
- ❖ Cáncer de mama: 14.5 infusiones.
- ❖ Cáncer de próstata: 12 infusiones.
- ❖ Otras neoplasias: 10 infusiones.

El tiempo de exposición fue determinante, ningún paciente con menos de 13 ciclos de tratamiento presentó osteonecrosis. El tiempo promedio de tratamiento fue de 39.3 meses para quienes desarrollaron dicha enfermedad (en pacientes sin osteonecrosis fue de 19 meses) y en quienes tuvieron un

número promedio de 35 infusiones también se observó osteonecrosis (en pacientes sin osteonecrosis fue de 15 infusiones).

El total de reportes con diagnóstico de osteonecrosis ocurrieron en pacientes tratados con zoledronato, pamidronato e ibandronato.

Otro resultado importante de éste estudio fue que, en el grupo de pacientes a los cuales se les administró zoledronato, el riesgo de padecer osteonecrosis asociada al uso de BFF fue mayor, éste aumentaba, el primer año dicho incremento fue del 1% y a los 3 años el riesgo fue del 21%. Por otra parte en el grupo que recibió pamidronato, el riesgo de padecer la enfermedad fue de 0% los primeros 2 años, elevándose a 7% después de 4 años de tratamiento.

Además de los datos anteriormente señalados, otra característica del total de los pacientes con osteonecrosis asociada al uso de BFF fue que ninguno había sido radiado en cabeza ni en cuello durante el diagnóstico, 3 sujetos estaban recibiendo quimioterapia, a 2 sujetos se les estaba administrando inhibidores de aromatasa, y 10 sujetos recibieron corticosteroides. Otros 2 pacientes habían estado bajo terapia con corticoesteroides en el pasado, y los 5 restantes nunca los habían recibido.

Es importante destacar que en 14 pacientes, la osteonecrosis se presentó en la mandíbula y en los otros 3 pacientes, fue en el maxilar, 13 de ellos, tenían historia de extracción dental previa, 2 portaban prótesis dental, y en 2, no había antecedente de algún procedimiento dental llevado a cabo.³⁷

En pacientes que reciben dosis menores, por ejemplo en la enfermedad de Paget, la prevalencia parece ser menor a 1: 60, 000.^{26, 56}

La incidencia muestra que varía considerablemente en pacientes con osteoporosis, ésta es de 1: 1260.⁴⁶

En un artículo publicado por Lisa M. Hess y colaboradores en “The American Journal of Medicine” en el 2008, se hizo una revisión de los reportes de osteonecrosis en pacientes que recibieron BFF con indicaciones no relacionadas con el cáncer (osteoporosis, enfermedad de Paget, y otras afecciones), la búsqueda incluyó artículos publicados desde Enero del año 1996 hasta Octubre del 2007, sus resultados fueron los siguientes:

- ❖ Osteoporosis: 85 pacientes fueron diagnosticados con osteonecrosis, la edad promedio era 68 años, el 90.6% eran de sexo femenino, el 93.4% recibió BFF orales. 63 personas recibieron alendronato oral, 6 risedronato oral, 2 pamidronato intravenoso, 1 zoledronato intravenoso, 4 utilizaron terapia dual con alendronato oral más zoledronato intravenoso; alendronato más risedronato o pamidronato más zoledronato. Los 9 pacientes restantes no aportaron datos precisos, pero indicaron que se encontraban tomando alendronato oral sólo o alendronato más clodronato.

De los 53 casos que tenían registros dentales, 49 fueron sometidos a procedimientos dentales previos, 24 estaban bajo medicación concomitante, de estos, 17 pacientes se encontraban tomando de 1 a 5 medicamentos que afectan el recambio óseo (esteroides, bloqueadores del canal de calcio, etc.). En 3 del total de casos descritos se detectaron fallas en la dosis o prescripción de los BFF prescritos. Del 26.3% de los pacientes se reportó que tenían higiene oral deficiente u otras condiciones orales subyacentes (periodontitis, gingivitis). El 21.1% tenía artritis reumatoide o lupus, y 15.8% tenía diabetes o disfunciones en relación a la glucosa.

- ❖ En los casos con enfermedad de Paget, 10 pacientes experimentaron osteonecrosis, la edad promedio era de 77 años, 50% eran de sexo masculino y 50% femenino. De ellos 4 estaban tomando alendronato

oral, 4 pamidronato intravenoso, y 2 en terapia combinada con alendronato más risedronato; o alendronato más pamidronato. Cuatro pacientes recibieron tratamiento dental previo. Y 5 de los 10 casos con osteonecrosis indicaron que estaban bajo medicación concomitante, 4 de ellos, con fármacos que alteran el recambio óseo. En un caso la dosis o la prescripción de BFF fue administrada erróneamente.

Fueron adicionalmente identificados 4 casos de osteonecrosis asociada al uso de BFF, en mujeres que tomaron dichos medicamentos para tratamientos diferentes a la osteoporosis o a la enfermedad de Paget, la edad promedio fue de 65 años. Dos pacientes recibieron alendronato oral, y dos zoledronato intravenoso. En 3 de ellos se realizaron procedimientos dentales previos. El paciente que no recibió tratamiento dental tenía una historia de afectaciones en el hueso (displasia fibrosa maxilar). Dos casos fueron identificados en pacientes tratados por artritis reumatoide, y en otro caso fue en un paciente con diabetes. Todos mencionaron el uso de medicamentos que afectan el recambio óseo.⁴⁸

Malmgren, considera en un análisis realizado en 64 pacientes con osteogénesis imperfecta, que el riesgo de desarrollar osteonecrosis asociada al uso de BFF, es muy bajo, en 22 de ellos se realizaron procedimientos quirúrgicos, y ninguno tuvo signos clínicos de éste tipo de osteonecrosis. De los 64 pacientes, ninguno tenía enfermedades malignas, ni tratamiento citostático o con cortisona. La dosis de BFF que se les administró corresponde aproximadamente a la mitad de la que reciben los pacientes para tratar metástasis óseas e hipercalcemia relacionada con mieloma múltiple. La terapia en pacientes con osteogénesis imperfecta es de larga duración, y debido a la acumulación relativa de la dosis, esta excedería a la que se brinda a pacientes que desarrollan la osteonecrosis relacionada con el uso de BFF.⁶¹

La incidencia de osteonecrosis atribuida específicamente al uso de risedronato e ibandronato no ha sido cuantificada de manera precisa debido a los pocos casos encontrados.⁴⁵

Hasta el año 2006, el número total de casos reportados a nivel mundial en personas que recibieron alendronato, fue de 170, para el risedronato fue de 12, y 1 persona que recibió ibandronato.⁵⁷

Se piensa que en el pasado algunos casos, tal vez asintomáticos, no fueron diagnosticados hasta que la advertencia acerca de la enfermedad fue hecha pública. Se calcula que en el 31% de las personas que padecen osteonecrosis asociada al uso de BFF, esta puede ser asintomática, y se detecta en exámenes de rutina.

En algunos artículos, se menciona que el lapso de tiempo que transcurre desde que se inicia la terapia con BFF hasta el desarrollo de la necrosis ósea, es aproximadamente de 34 meses, variando entre 10–58 meses.⁶²

Se ha documentado que en los pacientes que se encuentran bajo tratamientos dentales, la incidencia está en un rango de 1: 296 a 1: 1130. Estudios recientes muestran que aproximadamente del 10% al 50% de los casos de osteonecrosis ocurren en personas que utilizan BFF, y del 50% al 90% de ellos ocurren en ausencia de estos medicamentos.⁴⁸

Lenz describió 4 casos en los que se produjo osteonecrosis en el maxilar y la mandíbula, 3 de ellos relacionados con el uso de BFF, y en el caso restante no hubo antecedentes del uso de los medicamentos. Los efectos tóxicos de la quimioterapia han sido observados durante más de 20 años, después de los tratamientos de tumores en cabeza y cuello, especialmente afectando la vascularidad y al esqueleto. La quimioterapia para tratar el cáncer, de hecho, puede acelerar eventos fisiopatológicos en los vasos sanguíneos de las arcadas dentales.⁵³

Algunas publicaciones mencionan que, del 70% al 80% de los casos de osteonecrosis asociada al uso de BFF, están relacionados con tratamientos de cirugía oral.

Según la “American Dental Association”, el número total de casos reportados de posible osteonecrosis relacionada con el uso de BFF orales, fue de 170 hasta el año 2006.⁴⁵

4.5. Diagnóstico

El criterio para realizar el diagnóstico no está bien establecido, pero éste se basa en los antecedentes, cuadro clínico y exámenes radiológicos.^{26, 56}

Con sólo la clínica es suficiente, según algunos protocolos y consensos actuales para establecer el diagnóstico de la osteonecrosis asociada a BFF; y en los casos que puedan surgir dudas diagnósticas acerca de una posible metástasis es aconsejable realizar una biopsia.⁵⁹

❖ Histopatología:

El patrón histológico típico son áreas desiguales de necrosis a diferencia de la osteorradionecrosis donde áreas grandes se encuentran afectadas.⁵⁴

En la osteonecrosis asociada al uso de BFF, se observan lagunas desprovistas de células óseas (osteoblastos, osteocitos y osteoclastos). Puede presentarse osteítis necrótica relacionada con la presencia de un infiltrado mixto de linfocitos y granulocitos. Migliorati reportó la presencia de bacterias y células inflamatorias consistentes con osteomielitis.

❖ Hallazgos microbiológicos:

En la osteonecrosis asociada al uso del BFF, puede observarse la presencia de flora mixta, *Candida albicans*, *Actinomyces*. Hansen, concluyó que éste

último se encuentra involucrado en el proceso crónico, inflamatorio y no resolutivo de la osteonecrosis asociada al uso de BFF. *Actinomyces* es una bacteria comensal en la flora oral, su presencia probablemente no sea un factor etiológico de la patogenia de éste tipo de osteonecrosis.^{46, 56, 58, 63}

❖ Hallazgos radiográficos:

Los hallazgos varían, en estadios iniciales no hay evidencia radiológica, por lo tanto las estructuras óseas se encuentran normales. Conforme progresa la osteonecrosis, se pueden apreciar cambios líticos con sequestro óseo (hueso necrótico), componentes radiolúcidos y radio-opacos compatibles con osteomielitis crónica. Dependiendo de la extensión de la lesión, ésta puede abarcar el canal o el borde inferior mandibular, resultando en parestesia o fracturas, respectivamente (Fig. 11).^{63, 65}

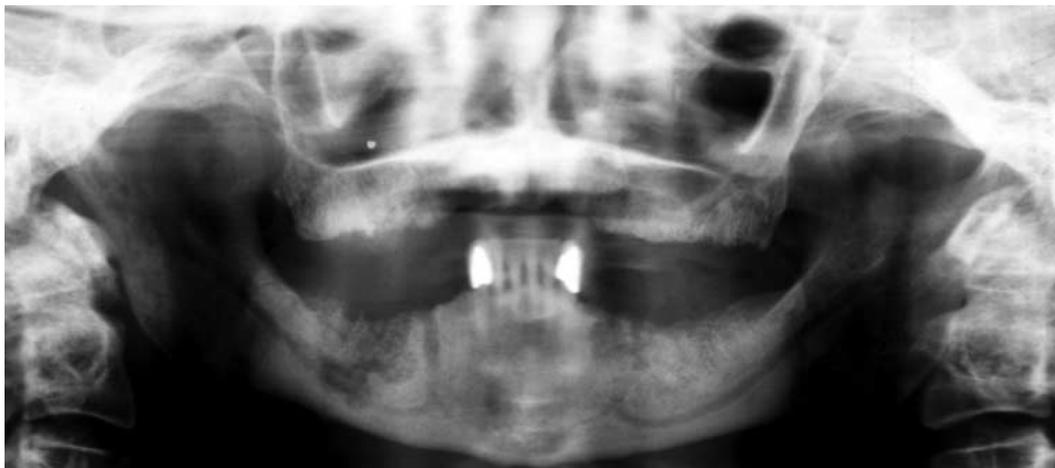


Figura 11. Radiografía panorámica que muestra osteólisis con un patrón “moteado” típico en la mandíbula de un paciente con historia de haber recibido terapia a base de zoledronato. La extensión de la osteólisis en el canal alveolar inferior del lado derecho se relaciona con parestesia del nervio mandibular.⁶⁵

El uso de la radiografía es conveniente para la visualización del maxilar, si se presenta sinusitis crónica.⁴⁰

❖ Tomografía axial computarizada:

Es frecuente que en las radiografías no se aprecie la extensión real de la zona en donde se encuentra la lesión, por lo que se recomienda utilizar la tomografía axial computarizada. Éste estudio muestra áreas escleróticas en las zonas en donde hay osteonecrosis. Al transcurrir el tiempo, en la zona se puede observar secuestro óseo y decortización (Fig. 12).^{33, 59}

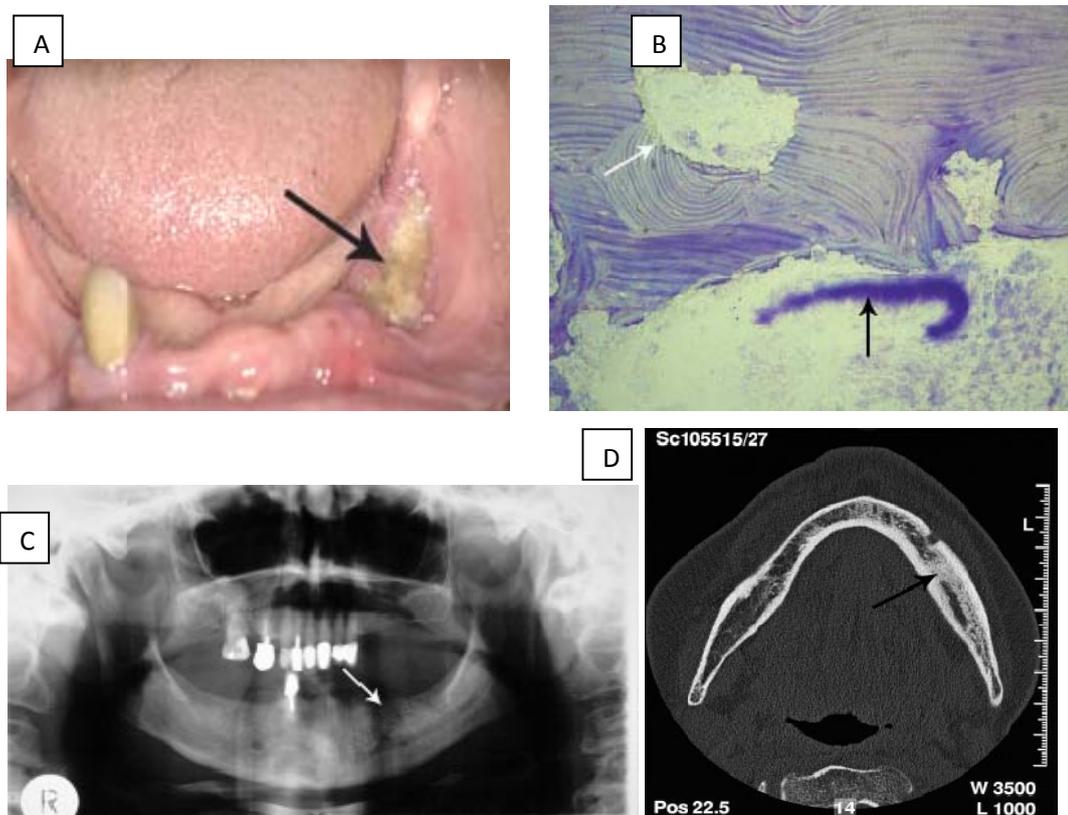


Figura 12. Imágenes del mismo paciente. A) Ulceración mucosa con exposición de hueso ubicada en la mandíbula, posterior a la extracción dental, el paciente recibió zoledronato como tratamiento para el mieloma múltiple. B) El estudio histológico de la biopsia muestra hueso necrótico y avascular, hay evidencia de resorción osteoclástica (flecha blanca) y de infiltrado inflamatorio agudo (flecha negra). C) En la radiografía panorámica se observan lesiones osteolíticas de la mandíbula en el sitio de la extracción. D) Mediante el uso de la tomografía axial computarizada apreciamos las zonas escleróticas en la mandíbula (flecha).³³

❖ Tomografía por emisión de positrones:

La tomografía por emisión de positrones (PET) puede resultar útil en la detección temprana de osteonecrosis asociada al uso de bisfosfonatos y para medir sus efectos sobre el hueso (Fig.13).



Figura 13. Visualización clínica, radiográfica y con PET, de los efectos de la osteonecrosis asociada al uso de BFF. A) Drenado purulento, acompañado de inflamación alrededor del molar. B) Radiografía que muestra cambios sutiles y un área radiolúcida en la zona afectada, que sugiere descalcificación primaria. C) Escaneo de la mandíbula utilizando PET, en el que se observa daño óseo extenso, no revelado de manera previa por los hallazgos clínicos ni radiológicos.⁵²

4.6. Tratamiento

La osteonecrosis asociada al uso de BFF es de difícil manejo, sin claras pautas de actuación hasta el momento, el tratamiento es motivo de controversia, y la resolución completa del problema generalmente no es posible, los enfoques están dirigidos a restringir el área de necrosis y a aliviar el dolor, pero de manera principal a controlar la infección secundaria en la zona afectada.⁴⁵

El tipo de tratamiento y el manejo del paciente se han agrupado en tres grupos:

1. Pacientes que están próximos a recibir terapia con BFF.
2. Pacientes que reciben BFF, y que no existe en ellos evidencia de osteonecrosis.
3. Pacientes con osteonecrosis asociada al uso de BFF establecida.

Los pacientes que van a empezar la terapia con dichos medicamentos deben mantener su estado de salud oral. Cualquier práctica dental deberá llevarse a cabo antes del tratamiento con los BFF. En los pacientes que se encuentran utilizando los BFF, y que no tienen osteonecrosis, deben mantener una higiene oral apropiada. Y no se les deben de realizar tratamientos quirúrgicos. El manejo de los pacientes con osteonecrosis asociada al uso de BFF depende de la condición y estadio en que se encuentren. Para los pacientes que presenten exposición asintomática del hueso necrótico, enjuagues diarios con gluconato de clorhexidina al 0.12% o enjuagues a base de peróxido de hidrógeno y seguimiento es lo que se recomienda. Se puede utilizar la formulación que no contiene alcohol para quienes no toleren la sensación quemante que se presenta con su contacto (como sucede en la presentación convencional de clorhexidina).

Si la exposición ósea se acompaña de dolor e infección, se recomienda la antibioticoterapia con analgésicos y los enjuagues antimicrobianos. Sólo se aconseja realizar intervenciones quirúrgicas en la lesión (junto con el uso de la antibioticoterapia) si el paciente se encuentra sintomático. El uso de antibiogramas nos ayudará a seleccionar el tipo más adecuado de antibiótico, se han utilizado penicilina, amoxicilina con clavulanato, clindamicina, eritromicina, metronidazol, entre otros. Wultz, menciona el uso de amoxicilina combinada con ácido clavulánico o clindamicina pre y posoperatorias. En los pacientes que se identifica *Actinomyces* el tratamiento

antibiótico debe extenderse 6 meses más. En cuanto a los antimicóticos puede utilizarse fluconazol.^{26, 33, 58, 63, 64}

En el año 2004, Ruggiero describe que la antibioticoterapia sistémica tiene acceso limitado al hueso afectado por la necrosis avascular.⁵³

Ibieta, comprobó que el uso de solución electrolizada de selectividad iónica con pH neutro como antiséptico bucal, en combinación con pasta dental a base de clorhidrato de bencidamina, es eficaz para lograr una disminución del dolor en algunos pacientes hasta del 100%.⁴⁷

El recubrimiento de la exposición ósea simplemente mediante colgajo ha resultado inefectivo, porque la fístula adyacente provocaría posiblemente dehiscencia.⁶⁶

Si se realiza el debridamiento, se deben eliminar las proyecciones de hueso remanentes, ya que pueden provocar irritación a los tejidos blandos, y éste procedimiento no debe de extenderse más allá del hueso sano.⁶⁵

En algunos casos se han obtenido buenos resultados en el tratamiento de las lesiones de tamaño medio, pero el de las extensas ha sido simplemente paliativo, sin resolución completa.³⁴

En un artículo, Kumar describe 3 pacientes, todos ellos con osteonecrosis asociada al uso de BFF y con historia médica relacionada con mieloma múltiple (2), y cáncer de mama (1). Un paciente se recuperó tras un tratamiento mínimo mediante el curetaje de la lesión (antes había recibido tratamiento médico para resolver la osteomielitis), en los restantes un tratamiento constante y extenso fue requerido, ostectomía y debridación respectivamente, tras varios meses los resultados fueron positivos.⁴²

En algunos casos se necesita la resección quirúrgica en el maxilar o la mandíbula, pero en recientes publicaciones se discute aún si se debe realizar o no éste procedimiento. En la mayoría de los casos no se aconseja.²⁶

Alternativas como el uso de oxígeno hiperbárico no pueden descartarse como opciones terapéuticas, aunque éste, no ha dado resultados consistentes. La alteración del metabolismo óseo en la osteonecrosis asociada al uso de BFF es tal, que la revascularización por sí sola, es insuficiente para alterar el curso de las lesiones. Los intentos que se hacen para incrementar la vascularidad en el hueso afectado en el inicio parecen prometedores, pero no son duraderos a largo plazo. Por ejemplo, en la "American Dental Association", se documentó el caso de un paciente con osteonecrosis asociada al uso de BFF, el cual recibió tratamiento con oxígeno hiperbárico, y después de 20 sesiones, las lesiones se apreciaban con una mayor vascularidad pero, durante el seguimiento se observó una exposición de hueso más extensa, la progresión de la lesión era evidente. Ruggiero y colaboradores, también identificaron que el trastorno óseo es refractario a éste tipo de tratamiento.

Los actos quirúrgicos periodontales pueden resultar en significativas complicaciones dentales. En un reporte se describe el caso de un paciente al que se le realizó un procedimiento periodontal menor utilizando radiocirugía y éste a los 6 días desarrolló osteonecrosis asociada al uso de BFF, se indicó la cirugía correctiva como tratamiento, mediante la debridación manual y ultrasónica de la lesión, así como refuerzo en las medidas de higiene y enjuagues de gluconato de clorhexidina al 0.12%. Los resultados del tratamiento fueron positivos a los cien días posteriores al procedimiento inicial.⁴⁶ En algunos estudios se menciona que la resección de los tejidos necróticos y cierre de estos, pueden ser utilizados como terapia adicional al tratamiento.

antibiótico e higiene oral apropiada. Otros autores mencionan que, el tratamiento conservador y el quirúrgico están asociados con sitios residuales hasta en 72.5% de los casos.⁵⁶

El tratamiento antibiótico junto con los debridamientos limitados, dependiendo de la condición del paciente, son la mejor opción paliativa, cuando no es posible resolver las lesiones. Además de potenciar el uso de geles o colutorios antimicrobianos y limitación de maniobras agresivas como la exodoncia, a menos que estas sean imprescindibles.³⁴ Los obturadores hechos a base de vinil suave, puedan tal vez, ayudar a cubrir la exposición ósea con el propósito de prevenir futuros traumas.²⁶ Es realmente importante saber que no sólo una modalidad terapéutica es aplicable a todos los pacientes, muchos factores deben ser considerados. La vigilancia clínica constante, combinada con la obediencia del paciente a su tratamiento más un régimen apropiado, ayudará a mantener el control de ésta enfermedad.²⁶

4.7. Consideraciones en el manejo dental

Antes de empezar el tratamiento dental es esencial tener una historia médica reciente; es conveniente incluir preguntas relacionadas con padecimientos óseos, terapia relacionada con BFF, antecedentes de cáncer, etc.

Si el paciente ha recibido antes o actualmente BFF, el cirujano dentista debe advertir el riesgo que implica la realización de extracciones dentales y otros procedimientos quirúrgicos que involucren al hueso.⁵¹

El interrogatorio que se muestra en el cuadro 1, será de gran ayuda para poder brindar un mejor cuidado al paciente, éste puede ser usado por dentistas generales o especialistas, médicos oncólogos y quienes estén involucrados en la salud de los pacientes que reciben terapia con BFF, para

ayudar a identificar a las personas que están en riesgo de desarrollar osteonecrosis, ya que actualmente se encuentran bajo investigación (según publicaciones de la “American Dental Association” en colaboración con el Hospital Central de Washington) posibles estrategias para mejorar la atención del paciente y responder a uno de los muchos cuestionamientos de ésta enfermedad, acerca de ¿Cuál es la probabilidad de que un paciente que empieza su tratamiento con bisfosfonatos desarrolle osteonecrosis?.

CUESTIONARIO PARA IDENTIFICAR EL RIEGO DE DESARROLLAR OSTEONECROSIS EN PACIENTES CON HISTORIA DE TERAPIA CON BISFOSFONATOS		
PREGUNTA	SI	NO
¿ Ha recibido antes o actualmente medicamentos conocidos como bisfosfonatos (por ejemplo, ácido zoledrónico [Zometa], o pamidronato [Aredia]) ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
¿ Ha notado algún cambio en boca, mandíbula o maxilar ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
¿ Ha tenido algún dolor en su mandíbula, maxilar o en sus dientes ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
¿ Ha notado algún olor desagradable o ha tendido inflamación en su boca ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Cuadro 1. Cuestionario para identificar el riesgo para el desarrollo de la osteonecrosis asociada al uso de BFF.

En personas que se encuentran bajo quimioterapia, es recomendable realizar exámenes de laboratorio como la biometría hemática, para saber las condiciones en las que se encuentran; en pacientes con mieloma múltiple que requieran trasplante celular de la estirpe hematopoyética, cualquier intento de remover el hueso necrótico y realizar el cierre mediante mucosa sana, debe ser considerado previamente. Antes de la terapia con BFF, una evaluación exhaustiva del estado oral debe realizarse para identificar las posibles infecciones, prótesis mal ajustadas,

necesidad de extracción de terceros molares, etc. Si la terapia con los medicamentos puede ser aplazada, la cirugía preventiva debe llevarse a cabo, para eliminar los sitios potenciales de infección.

La salud oral debe ser óptima durante y después del tratamiento relacionado con los BFF, es esencial informar a los pacientes acerca de la importancia de mantener una higiene oral adecuada.^{23, 31, 52, 65}

Los tratamientos rutinarios conservadores como la profilaxis, colocación de restauraciones y prótesis no presentan un incremento en el riesgo para el desarrollo de osteonecrosis asociada al uso de BFF.

En dientes con caries extensa deberá considerarse la terapia endodóntica. Las coronas que se coloquen como restauración, deberán estar alejadas del margen gingival.

Deben evitarse procedimientos como cirugías, exodoncias, limpiezas profundas, colocación de implantes, y sólo deben realizarse en una emergencia o en casos esencialmente necesarios.²⁶

En personas que previo a su tratamiento con BFF les habían colocado implantes dentales, se encontró una pérdida de óseo-integración. El recambio óseo normal es esencial para que se lleve a cabo dicho proceso óseo.

Si no hay opción además de la extracción, ésta debe ser realizada con un colgajo de tejido blando y trauma al hueso mínimos. El sitio debe ser suturado de la mejor manera posible. Los pacientes deberán evaluarse en la consulta durante las 4 primeras semanas posterior al tratamiento, y después mensualmente hasta que el sitio donde se realizó la extracción haya sanado.^{23, 51}

En caso de precisar alguna actuación quirúrgica, se recomienda, según diversos autores, evitar el uso de BFF al menos durante dos meses previos. Pero otros, mencionan que la suspensión de dichos medicamentos antes de brindar la atención odontológica no está avalada, porque se desconoce si podría ser de utilidad para disminuir el riesgo de éste tipo de osteonecrosis, debido al tiempo prolongado en el que los fármacos permanecen en el hueso.^{50, 56}

Es importante señalar que debe de existir una comunicación cercana entre el médico y el dentista o los especialistas que se encuentren tratando al paciente. Y las decisiones acerca de la salud del paciente serán determinadas por el equipo completo y no de manera unilateral.^{51, 52}

CONCLUSIONES

Después de la revisión de las distintas fuentes informativas, se puede concluir que la osteonecrosis asociada al uso de bisfosfonatos es de etiología compleja, diversos factores deben ser considerados para establecer su diagnóstico, el estado de salud previo del paciente, así como las enfermedades asociadas y sus tratamientos interfieren en la presentación final de la osteonecrosis.

Las personas más afectadas, por lo general, son los pacientes con cáncer, y en ellos ciertamente la quimioterapia que reciben puede causar alteraciones negativas a nivel vascular y óseo, si a ello sumamos el uso de bisfosfonatos, que igualmente tienen sus efectos principales en estos dos sitios, es probable que el daño sea de grandes dimensiones.

Es conveniente señalar que los pacientes que no han llevado terapia relacionada con el cáncer también han desarrollado osteonecrosis relacionada al uso de bisfosfonatos. En algunas publicaciones reportan la utilización combinada con otros medicamentos que afectan el recambio óseo, la cual podría potencializar el desarrollo de la osteonecrosis, pero en otros registros no se ha mencionado su uso.

En algunas ocasiones el diagnóstico que se realiza no es el acertado, generalmente por el desconocimiento, ello conduce al cirujano dentista a dar tratamientos equívocos que en muchas ocasiones tan sólo generan el progreso de la enfermedad. Pero cuando dicho diagnóstico es correcto y realmente el odontólogo se encuentra ante éste tipo de osteonecrosis, no es fácil elegir la mejor ruta a seguir respecto al tratamiento odontológico del paciente, lo más recomendable, como en la mayoría de los casos, es

prevenir, si está informado, la decisión que tome probablemente será la más adecuada. No se ha comprobado de manera concreta la influencia que tienen los procedimientos odontológicos para que la osteonecrosis asociada al uso de bisfosfonatos se presente, pero si se sabe que las acciones que el cirujano dentista realiza pueden exacerbar los acontecimientos referentes a dicho trastorno.

Por lo general, son pocos los conocimientos acerca del tema que tienen las personas responsables de brindar los servicios de salud, en la situación del odontólogo, es indispensable saber el papel que tiene en sus manos, y la intervención que haga será crucial para la mejora o el agravamiento de la enfermedad.

Los bisfosfonatos tienen importantes aplicaciones terapéuticas en las diversas entidades patológicas óseas, pero al mismo tiempo tienen grandes repercusiones a nivel oral, futuras consideraciones acerca del riesgo-beneficio deberán ser evaluadas.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. GARTNER L. P, HIATT J. L. **Color Textbook of Histology**. México: Editorial Mc Graw Hill Interamericana, 1997. Pp. 119-124, 126.
2. TORTURA J. G. REYNOLDS G. S. **Principios de Anatomía y Fisiología**. 7ma. ed. España: Editorial Harcourt-Brace, 1999. Pp. 147.
3. **Tejidos órganos y sistemas de los vertebrados**.
<http://iescarin.educa.aragon.es/depart/biogeo/varios/BiologiaCurtis/Seccion%207/7%20-%20Capitulo%2039.htm>
4. **Fisiología del sistema óseo**.
<http://arteria.iespana.es/clase06.htm>
5. BENNETT J. C. **Bennett & Plum: Cecil Textbook of Medicine**. 20ava. ed. Vol. II. México: Editorial Mc Graw Hill, 1997. Pp.147.
6. GÓMEZ F. M. E. **Histología y embriología bucodental**. 2da. ed. España: Editorial Médica Panamericana, 2003. Pp. 369-372.
7. GUTIÉRREZ G. **Regulación parácrina del hueso**.
<http://74.125.95.104/search?q=cache:PPoTm7GdEagJ:departamentosunican.es/med%26psiq/MI/Capitulo%252003.pdf+unican+regulacion+paracrina+de+hueso&hl=es&ct=clnk&cd=1&gl=mx>
8. KASPER D. L, BRAUNWALD E, HAUSER S. L, JAMESON J. L. **Harrison's Principles of Internal Medicine**. 16ava. ed. Chile: Mc Graw Hill Interamericana, 2006. Pp. 2463-2465.
9. BAYNES J. W, DOMINICZAK M. H. **Bioquímica Médica**. 2da. ed. España: Elsevier, 2006. Pp. 350.
10. KUMAR V, ABBAS A. K, FAUSTO N. **Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease**. 7ma ed. España: Elsevier, 2005. Pp. 1280, 1282, 1293, 1294.

11. FAWCETT D. W. **Concise Histology**. Madrid: Mc Graw Hill Interamericana, 1999. Pp. 76.
12. GONZÁLEZ DE BUITRAGO A. J. M, ÁVILA F. E, RODRÍGUEZ S. S, SÁNCHEZ P. A. **Medical Biochemistry**. 2da. reimpresión. España: Editorial Mc Graw Hill, 1999. Pp. 253.
13. GILLIAN P, RICHARDS C. D. **Human Physiology**. 2da. ed. España: Editorial Masson, 2005. Pp. 245-247.
14. FOX S. I. **Human Physiology**. 7ma. ed. México: Editorial Mc Graw Hill Interamericana, 2003. Pp. 649.
15. TRESGUERRES J. A. F, ARIZ. N. C, CARDINALI D, ESCRICH E, GILL L. P, LAHERA J. V, MORA T. F, ROMANO M, TAMARGO M. J, CACHOFEIRO V. **Fisiología Humana**. 3era. ed. España: Editorial Mc Graw Hill, 2005. Pp. 972, 973, 975, 976.
16. LEVY M. N, KOEPPEN B. M, STANTON B. A. **Principles of Physiology**. 4ta. ed. España: Editorial Elsevier Mosby, 2006. Pp. 566.
17. GENESER F. **Histología sobre bases moleculares**. 3era. ed. Argentina: Editorial Médica Panamericana, 2003. Pp. 398.
18. GUYTON A. C, HALL J. E. **Textbook of Medical Physiology**. 11ava. ed. España: Editorial Elsevier, 2006. Pp. 42.
19. GANONG W. F. **Review of Medical Physiology, Twenty-Second Edition**. 20ava. ed. México: Editorial El Manual Moderno, 2006. Pp. 543.
20. JAIMES M, OLIVEIRA G.R, OLATE S, ALBERGARIA BARBOSA J. R. **Bisfosfonatos asociados a osteonecrosis de los maxilares. Revisión de la literatura**. Rev. Med. Avances en Odontoestomatología, 2008; 24(3): 220, 221.
<http://scielo.isciii.es/pdf/odonto/v24n3/original3.pdf>
21. YAGIELA J, NEIDLE E, DOWD F. **Pharmacology and Therapeutics for Dentistry**. 4ta. ed. Estados Unidos: Editorial Mosby, 1998. Pp. 467.

22. FRESCO R. E, PONTE F. N, AGUIRRE U. J. M. **Bisfosfonatos y Patología Oral II. Osteonecrosis maxilar: Revisión de la literatura hasta 2005.** Rev. Med. Med Oral Patol Oral , 2006; 11: 456.
<http://www.medicinaoral.com/medoralfree01/v11i6/medoralv11i6p456e.pdf>
23. MIGLIORATI C, CASIGLIA J, EPSTEIN J, JACORSEN P. L. SIEGEL M. A, WOO S. B. **Managing of patients with bisphosphonate-associated osteonecrosis. An American Academy of Oral Medicine position paper.** Rev. Med. JADA, 2005; 136: 1659, 1660, 1664-1666.
<http://jada.ada.org/cgi/reprint/136/12/1658>
24. RIANCHO M. J. A. **Bisfosfonatos orales en el tratamiento de la osteoporosis.**
http://74.125.95.104/search?q=cache:_AGA4L-eqUMJ:departamentos.unican.es/med%26psiq/MI/Capitulo%252034.pdf+riancho+unican+bisfosfonatos+orales+en+el+tratamiento+de+la+osteoporosis&hl=es&ct=clnk&cd=1&gl=mx
25. PALACIO M. G, PEREYRA M. J, PONCE DE LEÓN J, RANIERI B, RIVAS J. C, SMECHOW M. S, VILLA FAÑE M. S, ZURDO P. **Enfermedad de Paget del hueso.** Hospital Militar Central Cir. My. Dr. Cosme Argerich
http://74.125.95.104/search?q=cache:uZ2bkURYzOsJ:www.ejercito.mil.ar/hmc/webResources/Documentos/enfermedad_paget.pdf+Palacio,+Mar%C3%ADa+Guadalupe+enfermedad+de+paget+ejercito&hl=es&ct=clnk&cd=1&gl=mx
26. KUMAR S. K. S, MERU M. C. **Osteonecrosis of the Jaws Secondary to Bisphosphonate Therapy: A case Series.** Rev. Med. The Journal of Contemporary Dental Practice, 2007; 9: 2, 4.
http://www.thejcdp.com/issue037/kumar/index_nlm.htm

27. MYCEK M. J, HARVEY R. A, CHAMPE P. C, FISHER B. D, COOPER M. **Pharmacology**. 2da. ed. México: Editorial Mc Graw Hill, 2004. Pp. 559, 560.
28. MARX R. E. **Oral & Intravenous Bisphosphonate-Induced Osteonecrosis of the Jaws: History, Etiology, Prevention, and Treatment**. Canada: Editorial Quintessence Publishing, 2007. Pp. 4-6, 15, 21.
29. ARRABAL M. M, VALLE D. G. F, JIMÉNEZ P. A, LÓPEZ L. V, ARRABAL P. M. A, ZULUAGA G. A. **Tratamiento de la litiasis renal con bisfosfonatos**. Rev. Med. Arch. Esp. Urol, 2007; 60 (7): 747.
<http://scielo.isciii.es/pdf/urol/v60n7/urolitiasis.pdf>
30. **Paratiroides y metabolismo óseo: calcitonina, bisfosfonatos y estrógenos**.
http://www.uam.es/departamentos/medicina/farmacologia/especifica/F_General/FG_T33d.pdf
31. VAN DEN WYNGAERT T, HUIZING M. T, VERMORKEN J. B. **Bisphosphonates and osteonecrosis of the jaw: cause and effect or a post hoc fallacy?**. Rev. Med. Annals of Oncology, 2006; 17: 1201-1203.
<http://annonc.oxfordjournals.org/cgi/reprint/17/8/1197>
32. FLOREZ J, ARMIJO J. A, MEDIAVILLA Á. **Farmacología humana**. 2da. ed. España: Editorial Ediciones científicas y Técnicas, S. A, 1992. Pp. 878, 879.
33. WUTZL A, EISENMENGER G, HOFFMANN M, CZERNY C, MOSER D, PIETSCHMANN P, EWERS R, BAUMANN A. **Osteonecrosis of the jaws and bisphosphonate treatment in cancer patients**. Rev. Med. The Middle European journal of Medicine, 2006; 118: 474-477.
<http://www.springerlink.com/content/e29k0w860532m404/>
34. ZUAZAGA P. D, GARATEA C. J, MARTINO G. R, ETAYO P. A, SEBASTIÁN L. C. **Osteonecrosis maxilar y bisfosfonatos**. 61

- Presentación de tres nuevos casos.** Rev. Med. Cirugía Bucal, 2005; 11: 78, 79.
<http://scielo.isciii.es/pdf/medicorpa/v11n1/17.pdf>
35. RANG H. P, DALE M. M, RITTER J. M, MOORE P. K. **Pharmacology.** 5ta. ed. España: Editorial Elsevier, 2004. Pp. 451.
36. LORENZO P, MORENO A, LEZA J. C, LIZASOAIN I, MORO M. A. **Velázquez. Farmacología Básica y Clínica.** 17ava. ed. España: Editorial Médica Panamericana, 2005. Pp. 688-690.
37. BAMIAS A, KASTRITIS E, BAMIA C, MOULOPOULOS L. A, MELAKOPOULUS I, BOZAS G, KOUTSOUKOU V, GIKA D, ANAGNOSTOPOULOS A, PAPADIMITRIOU C, TERPOS E, DIMOPOULOS A. **Osteonecrosis of the Jaw in Cancer After Treatment With Bisphosphonates: Incidence and Risk Factors.** Rev. Med. Journal of Clinical Oncology, 2005; 23 (34): 8580, 8584.
<http://jco.ascopubs.org/cgi/reprint/23/34/8580>
38. KATZUNG B. G. **Basic & Clinical Pharmacology, Ninth edition.** 9vena. Ed. México: Editorial El Manual Moderno, 2005. Pp. 717, 720.
39. CLINES G. A, GUISE T. A. **Metástasis óseas.**
<http://74.125.95.104/search?q=cache:gOtK9f7l0AJ:departamentos.unican.es/med%26psiq/MI/Capitulo%252075.pdf+metastasis+oseas+unican&hl=es&ct=clnk&cd=1&gl=mx>
40. RUGGIERO S. L, MEHROTRA B, ROSENBERG T. J, ENGROFF S. L. **Osteonecrosis of the Jaws Associated With the Use of Bisphosphonates: A review of 63 Cases.** Rev. Med. Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, 2004; 62 (5): 528, 529, 532.
41. HOSKING D, LYLES K, BROWN J. P, FRASER W. D, MILLER P, DIAZ C. M, DEVOGELAER J. P, HOOPER M, SU G, ZELENAKAS K, PAK J, FASHOLA T, SAIDI Y, FINK E. E, REID, T. R. **Long-Term Control of Bone Turnover in Paget's Disease With Zoledronic** 62

- Acid and Risedronate.** Rev. Med. Journal of Bone and Mineral Research, 2007; 22 (1): 146.
http://www.jbmronline.org/doi/abs/10.1359/jbmr.061001?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%3dnncbi.nlm.nih.gov
42. KUMAR V, PASS B, GUTTENBERG S. A, LUDLOW J, EMERY R. W, TYNDALL D. A, PADILLA R. J. **Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. A report of three cases demonstrating variability in outcomes and morbidity.** Rev. Med. JADA, 2007; 138: 602-604, 608.
<http://jada.ada.org/cgi/content/full/138/5/602>
43. University of Virginia. **Los trastornos de los huesos.**
http://www.healthsystem.virginia.edu/uvahealth/adult_bone_sp/avascular.cfm
44. The Medical Journal of Australia. **Bisphosphonates and osteonecrosis: analogy to phossy jaw.**
http://www.mja.com.au/public/issues/183_03_010805/letters_010805_fm-2.html
45. CAPSONI F, LONGHI M, WEINSTEIN R. **Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: the rheumatologist's role.** Rev. Med. Arthritis Research & Therapy, 2006; 8: 2, 3.
<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?tool=pubmed&pubmedid=17049069>
46. NASE J. B, SUSUKI J. B. **Osteonecrosis of the jaw and oral bisphosphonate treatment.** Rev. Med. JADA, 2006; 137: 115, 116, 118.
<http://jada.ada.org/cgi/reprint/137/8/1115>
47. IBIETA Z. B. R, MERVITCH S. N, FLORES M. M. M, MOHAR B. A. **Nueva opción analgésica en el tratamiento de osteonecrosis mandibular secundaria al uso de bisfosfonatos.** Rev. Med. Cancerología, 2008; 3: 89, 93.

<http://www.incan.org.mx/revistaincan/elementos/documentosPortada/1220679824.pdf>

48. HESS L. M, JETER J. M, DENHAM H. M, ALBERTS D. S. **Factors Associated with Osteonecrosis of the Jaw among Bisphosphonate Users.** Rev. Med. The American Journal of Medicine, 2008; 121: 476, 478-480.
<http://www.mdconsult.com/das/article/body/108017149-2/jorg=journal&source=&sp=20693166&sid=0/N/645057/1.html?issn=00029343>
49. KHAMAISI M, REGEV E, YAROM N, AVNI B, LEITERSDORF E, RAZ I, ELAD S. **Possible Association between Diabetes and Bisphosphonate-Related Jaw Osteonecrosis.** Rev. Med. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2007; 92 (3): 1174.
<http://jcem.endojournals.org/cgi/reprint/92/3/1172>
50. MENDOZA P. N. **Farmacología médica.** México: Editorial Médica Panamericana, 2008. Pp. 472.
51. SAMBROK P, OLVER I, GOSS A. **Bisphosphonates and osteonecrosis of the jaw.** Rev. Med. Australian Family Physician, 2006; 35 (18): 801, 802.
<http://www.racgp.org.au/afp/200610/11633>
52. MIGLIORATI C. A, SIEGEL M. A, ELTING L. S. **Bisphosphonate-associated osteonecrosis: a long term complication of bisphosphonate treatment.** Rev. Med. Lancet Oncol, 2006; 7: 508-511.
<http://www.mdconsult.com/das/article/body/108017149-2/jorg=journal&source=&sp=16238914&sid=0/N/535832/1.html?issn=14702045>
53. LENZ J. H, STEINER-KRAMMER B, SCHMIDT W, FIETKAU R, MUELLER P. C, GUNDLACH K. K. H. **Does avascular necrosis of the jaws in cancer patients only occur following treatment with bisphosphonates?.**

http://www.sciencedirect.com/science?_ob=ArticleURL&_udi=B6WJ1-4HDG9HS-6&_user=945819&_rdoc=1&_fmt=&_orig=search&_sort=d&view=c&_version=1&_urlVersion=0&_userid=945819&md5=81963b4380c01742e5993ac08934eaea

54. WALTER C, GRÖTZ K. A, KUNKEL M, AL-NAWAS B. ***Prevalence of bisphosphonate associated osteonecrosis of the jaw within the field of osteonecrosis.*** Rev. Med. Support Care Cancer, 2007; 15: 198.

<http://www.springerlink.com/content/605u213045744x51/>

55. GUZMÁN C. R, FLORES M. R, RIVERA P. R, SUÁREZ N. E, D'HYVER D. D. C. ***Osteoporosis. Problema clínico de la Actualidad.*** Rev. Med. Asociación Médica Centro Médico ABC, 2008; 53 (2): 96.

<http://www.medigraphic.com/pdfs/abc/bc-2008/bc082f.pdf>

56. CARRANZA L. S. ***Osteonecrosis mandibular asociada a bisfosfonatos.*** Rev. Med. Ginecol Obstet Mex, 2007; 75 (11): 656, 657, 659.

[http://www.nietoeditores.com.mx/download/gineco/2007/nov/2007-75\(11\)-655-60.pdf](http://www.nietoeditores.com.mx/download/gineco/2007/nov/2007-75(11)-655-60.pdf)

57. AMERICAN DENTAL ASSOCIATION COUNCIL ON SCIENTIFIC AFFAIRS. ***Dental management of patients receiving oral bisphosphonate therapy. Expert panel recommendations.*** Rev. Med. JADA, 2006; 137: 1145, 1146.

<http://jada.ada.org/cgi/reprint/137/8/1144>

58. MERIGO E, MANFREDI M, MELETI M, CORRADI D, VESCOVI P. ***Jaw bone necrosis without previous dental extractions associated with the use of bisphosphonates (pamidronate and zoledronate): a four-case report.*** .

<http://www3.interscience.wiley.com/cgi-bin/fulltext/118702107/HTML>

START

59. BAGÁN S. J. V, MARGAIX M, SARRIÓN P. G, MARZAL G. C, RANGIL J. S, **CUADRO CLÍNICO Y DIAGNÓSTICO DE LA OSTEONECROSIS DE LOS MAXILARES POR BISFOFONATOS.**
<http://www.medicinaoral.com/libros/bisfosfonatos/capitulo.pdf>
60. KADEMANI D, KOKA S, LACY M. Q, RAJKUMAR V. **Primary Surgical Therapy for Osteonecrosis of the Jaw Secondary to Bisphosphonate Therapy.** Rev. Med. Mayo Clin Proc, 2006; 8 (8): 1102.
<http://www.mayoclinicproceedings.com/pdf%2F8108%2F8108cr.pdf>
61. MALMGREN B, ASTRÖM E, SÖDERHÄL S. **No osteonecrosis in jaws of young patients with osteogenesis imperfecta treated with bisphosphonates.**
<http://www3.interscience.wiley.com/cgi-bin/fulltext/119406828/HTML>
START
62. AGUIAR B. D, BOHN S. U, CABRERA S. M. A, AGUIAR M. A. **Assessment of renal toxicity and osteonecrosis of the jaws in patients receiving zoledronic acid for bone metastasis.** Rev. Med. Annals of Oncology, 2007; 18: 559, 560.
<http://annonc.oxfordjournals.org/cgi/reprint/18/3/556>
63. YAROM N, YAHALOM R, SHOSHANI Y, HAMED W, REGEV E, ELAD S. **Osteonecrosis of the jaw induced by orally administered bisphosphonates: incidence, clinical features, predisposing factors and treatment outcome.** Rev. Med. Osteoporos Int, 2007; 18: 1364, 1366, 1368, 1369.
<http://www.springerlink.com/content/p324354227g1712k/>
64. DANNEMANN C, GRÄTZ K. W, ZWAHLEN R. **Clinical experiences with bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws.** Rev. Med. Swiss Med WKLY, 2006; 136: 507, 508.
http://www.smw.ch/dfe/set_archiv.asp?target=2006/31/smw-11431

65. MELO M. D, OBEID G. ***Osteonecrosis of the jaws in patients with a history of receiving bisphosphonate therapy. Strategies for prevention and early recognition.*** Rev. Med. JADA, 2005; 136: 1677, 1679, 1680.

<http://jada.ada.org/cgi/reprint/136/12/1675>

66. CARTER G, GOSS A. N, DOECKE C. ***Bisphosphonates and avascular necrosis of the jaw: a possible association.***

http://www.mja.com.au/public/issues/182_08_180405/car10429_fm.html