



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

OSTEONECROSIS DE LOS MAXILARES POR EL USO
DE BIFOSFONATOS. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA,
PRESENTACIÓN DE UN CASO CLÍNICO.

T E S I N A

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

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

P R E S E N T A:

RICHAEAL ANTONIO SILVA SUÁREZ

TUTOR: Esp. JUAN CARLOS LÓPEZ NORIEGA

MÉXICO, D.F.

2010



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Índice

1. Introducción	5
2. Tejido óseo	6
2.1 Características histológicas del tejido óseo.....	6
2.1.1 Células óseas.....	7
2.1.1.1 Osteoblasto.....	7
2.1.1.2 Osteocito.....	9
2.1.1.3 Osteoclasto.....	9
2.2 Fisiología ósea.....	11
2.2.1 Parathormona.....	11
2.2.2 Vitamina D.....	12
2.2.3 Calcitonina.....	12
2.2.4 Osteoprotegerina y Sistema RANKL/RANK.....	13
2.2.4.1 RANKL.....	13
2.2.4.2 RANK.....	14
2.2.4.3 Osteoprotegerina.....	14
2.2.5 Remodelado óseo.....	15
2.2.5.1 Fases del remodelado óseo.....	17
3. Bifosfonatos	19
3.1 Definición.....	19
3.2 Clasificación.....	20
3.3 Mecanismos de acción.....	22
3.4 Farmacocinética.....	25
3.5 Indicaciones.....	26
3.5.1 Hipercalcemia.....	26
3.5.2 Cáncer de mama, próstata y pulmón.....	27
3.5.2.1 Cáncer de mama.....	27
3.5.2.2 Cáncer de próstata.....	28
3.5.2.3 Cáncer de pulmón.....	28

3.5.3 Mieloma múltiple.....	29
3.5.4 Osteoporosis.....	29
3.5.5 Enfermedad de Paget (osteítis deformante).....	30
3.5.6 Osteogénesis imperfecta.....	31
3.6 Contraindicaciones.....	32
4. Osteonecrosis de los maxilares asociada a Bifosfonatos.....	32
4.1 Concepto.....	32
4.2 Antecedentes.....	32
4.3 Características clínicas.....	33
4.4 Características radiológicas.....	34
4.5 Estadificación.....	36
4.6 Cuadro clínico y diagnóstico de ONM.....	40
4.7 Tratamiento.....	41
4.8 Factor predictivo, CTX (Telopéptido C-Terminal).....	43
4.9 Factores de riesgo.....	44
4.9.1 Relacionados con los medicamentos.....	44
4.9.2 Factores locales.....	44
4.9.3 Factores demográficos y sistémicos.....	45
4.9.4 Factores genéticos.....	45
4.10 Prevención.....	45
4.11 Incidencia.....	47
5. Caso clínico.....	48
5.1 Antecedentes.....	48
5.2 Diagnóstico de presunción.....	49
5.3 Tratamiento.....	49
5.4 Estudios de laboratorio y gabinete.....	50
5.5 Diagnóstico.....	52
5.6 Tratamiento.....	53
6. Conclusiones.....	54
7. Bibliografía.....	55



1. Introducción

Los bifosfonatos son medicamentos empleados hoy en día para el tratamiento de diferentes enfermedades como: cáncer de mama, mieloma múltiple, osteoporosis, entre otras. Su gran afinidad por el tejido óseo, sitios de mayor resorción ósea y su capacidad para inactivar los osteoclastos son algunas de sus cualidades.

En el año 2003 se reportaron los primeros casos de osteonecrosis de los maxilares asociada al uso de bifosfonatos. Este padecimiento provoca lesiones en el hueso de los maxilares que pueden llegar a ser muy dolorosas y extensas, a pesar de no tener una alta incidencia se cree que en los próximos años el número de pacientes con esta complicación aumentará, por lo que es de gran importancia que los cirujanos dentistas de práctica general y especialistas conozcan acerca de este padecimiento, ya que con un buen interrogatorio y una buena historia clínica que confirme la terapia con bifosfonatos podría marcar la diferencia en los tratamientos y encaminarlos sobre todo a la prevención.

En el siguiente trabajo se ha recopilado información de diferentes fuentes actualizadas para adquirir mayor conocimiento sobre este padecimiento.



2. Tejido óseo

El tejido óseo es un material de construcción biológica extremadamente fuerte. El hueso proporciona una cubierta protectora para el cerebro, medula espinal y vísceras torácicas, soporte interno rígido para extremidades y articulaciones, adherencia para músculos y como reservorio de calcio.¹

2.1 Características histológicas del tejido óseo

El tejido óseo es una variedad de tejido conjuntivo que se caracteriza por su rigidez y su gran resistencia tanto a la tracción como a la compresión.²

La forma y masa de los huesos individuales son el resultado del constante remodelado óseo externo e interno. Ambas están bajo control genético durante el desarrollo esquelético. El remodelado óseo externo disminuye cuando los huesos adquieren su forma madura después el recambio en el esqueleto maduro, ocurre principalmente por remodelado interno en respuesta a demandas mecánicas y fisiológicas.²

Desde un punto de vista histológico, el hueso es un tejido conjuntivo mineralizado muy vascularizado e innervado, que está estructurado en laminillas de matriz osteoide calcificada. La disposición de estas laminillas es la que determina que el hueso sea cortical o esponjoso. Ambos están constituidos por osteonas. El hueso cortical o compacto se estructura en conductos de Havers recubiertos de laminillas en disposición concéntrica donde se sitúan los osteocitos. El hueso esponjoso o trabecular lo constituyen laminillas óseas en forma de red que delimitan cavidades



areolares en cuyo interior se encuentra médula ósea. Tanto el hueso cortical como el esponjoso contienen células especializadas, matriz orgánica y fase mineral.²

2.1.1 Células óseas

En el hueso coexisten varios tipos de células. Estas células se hallan dentro del propio tejido óseo o en el estroma conjuntivo de la médula ósea, rico en células mesenquimales pluripotenciales indiferenciadas. Desde los trabajos de Friedenstein en 1976 se conoce que estas pueden dar origen a cinco estirpes celulares distintas: fibroblastos, osteoblastos, condroblastos, adipocitos y mioblastos, en respuesta a diferentes señales moleculares que inician la cascada de activación de diferentes genes.²

2.1.1.1 Osteoblasto

Los osteoblastos son células grandes (20-30 μm), de forma poliédrica, con citoplasma basófilo, aparato de Golgi y un retículo endoplásmico rugoso de tamaño importante. Proceden de las células mesenquimales pluripotenciales de la médula ósea, endostio, periostio y pericitos perivasculares. Emiten procesos citoplasmáticos hacia la matriz que comunican con la red de osteocitos y con osteoblastos vecinos. Los osteoblastos y osteocitos se comunican entre sí por proteínas transmembrana o integrinas, que actúan de enlace entre células o entre una célula y la matriz extracelular, permitiendo el paso de mensajeros como calcio, citoquinas o prostaglandinas.²



Los osteoblastos sintetizan la matriz orgánica o sustancia osteoide a un ritmo de 2 a 3 μm por día y expresan una enzima característica la fosfatasa alcalina (ALP), que permite la mineralización a un ritmo de 1-2 μm por día. Actualmente, se sabe que:

- 1.- Sintetizan las proteínas colágenas y no colágenas de la matriz orgánica del hueso
- 2.- Dirigen la disposición de las fibrillas de la matriz extracelular,
- 3.- Contribuyen a la mineralización de la sustancia osteoide, gracias a la fosfatasa alcalina.
- 4.- Median en la reabsorción llevada a cabo por los osteoclastos a través de la síntesis de citoquinas específicas.
- 5.- Sintetizan factores de crecimiento.²

La vida media de los osteoblastos humanos es de 1 a 10 semanas, al término de las cuales pueden desaparecer por mecanismos de apoptosis, transformarse en células limitantes o de revestimiento o en osteocitos. Ambos tipos celulares representan estadios más avanzados de maduración. Las células limitantes son células elongadas y planas, con un núcleo en forma de huso, casi sin organelos. Pueden expresar los marcadores osteoblásticos anteriormente citados como sialoproteína ósea, osteopontina, osteonectina, y fosfatasa alcalina así como el receptor de parathormona (PTH). Permanecen a lo largo de la superficie endóstica, constituyendo con el endostio una capa protectora de la superficie ósea, que juega un papel importante en la activación del remodelado óseo.²



2.1.1.2 Osteocito

Una vez mineralizada la matriz, algunos osteoblastos quedan atrapados dentro, transformándose en osteocitos. Los osteoblastos, osteoclastos y células limitantes se hallan en la superficie ósea, mientras que los osteocitos están en el interior. Los osteocitos son las células más abundantes del hueso (10 veces más que los osteoblastos). Poseen forma estrellada y su cuerpo se sitúa en el interior de lagunas u osteoplasmas y los procesos citoplasmáticos se comunican entre sí a través de los conductos calcóforos que están llenos de fluido óseo extracelular. De esta forma, los osteocitos se organizan formando un sincitio de células interconectadas que representa una única estructura, con la ventaja de que existe una gran superficie de contacto en el interior y hacia la superficie ósea, para asegurarse oxígeno y nutrientes.²

Los osteocitos también participan en la síntesis y mineralización de la matriz osteoide, pero se cree que su función principal es la de controlar el remodelado óseo, detectando las variaciones mecánicas de las cargas, fenómeno denominado mecanotransducción.²

2.1.1.3 Osteoclasto

Las células encargadas de la reabsorción son los osteoclastos. Se trata de células grandes (100 μm), multinucleadas, ricas en mitocondrias y vacuolas. Los osteoclastos contienen fosfatasa ácida tartrato resistente (TRAP), que permite la desfosforilación de las proteínas. Además tienen receptores para calcitonina.²

Los osteoclastos (Fig.1) tienen dos especializaciones en la membrana: un borde en cepillo, que es donde tiene lugar la reabsorción y una zona clara, rica en microfilamentos, con integrinas que sirven de anclaje a la matriz. Para ello, los osteoclastos se movilizan hacia la zona a reabsorber y, seguidamente, se adhieren a la superficie ósea mineralizada por el ribete en cepillo sellando los bordes del área mediante las integrinas. A este nivel el pH es ácido, ya que secretan ácidos (H^+) generados por la anhidrasa carbónica II y enzimas proteolíticas como colagenasas, metaloproteasas, catepsina K, glucuronidasa, etc. , que van a originar la reabsorción del hueso mediante la solubilización de la matriz orgánica primero y de la mineral después. ²

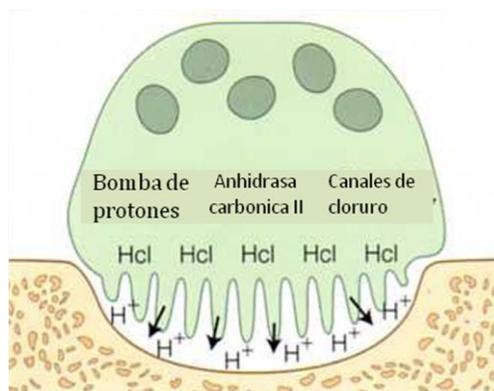


Fig. 1 El osteoclasto reabsorbe al hueso sellando una superficie ósea, desarrollado un borde en cepillo y secretando ácido clorhídrico. A esta área de resorción se le conoce como laguna de Howship.

Fuente: Marx R oral & intravenous biphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws: histology, etiology, prevention, and treatment.



2.2 Fisiología ósea

A finales de la tercera década de vida el organismo alcanza la masa ósea máxima que depende de un complejo mecanismo de remodelación ósea, en el cual destacan dos procesos que se dan de manera simultánea. La resorción que tarda aproximadamente tres semanas por sitio, siendo los osteoclastos los responsables; y la formación, fabricación y depósito de matriz extracelular ósea por los osteoblastos, que tardará de tres a cuatro meses. Numerosos factores sistémicos, de naturaleza endocrina, intervienen en estos procesos así como en elementos de regulación local para mantener el equilibrio.^{3 4}

2.2.1 Parathormona (PTH)

Es secretada por la glándula paratiroidea, constituye un potente mecanismo para el control de las concentraciones celulares de calcio y fosfato ya que regula la absorción intestinal, la excreción renal y el intercambio de estas iones entre el líquido extracelular y el hueso.⁴

Un efecto conocido de la PTH es la activación de osteoclastos que aunque no tengan receptores de PTH se cree que son los osteocitos y osteoblastos los que envían una señal secundaria a los osteoclastos activándolos. Aumenta la resorción ósea, la síntesis renal de 1.25-vitamina D favoreciendo el aumento de la calcemia, su secreción aumenta cuando baja la calcemia y disminuye cuando aumenta la calcemia.⁴



2.2.2 Vitamina D

Se produce principalmente en la piel donde se sintetiza por la acción de la luz sobre el 7-dehidrocolesterol pero debe transformarse en 1.25-dihidroxicolecalciferol esto ocurre principalmente en el riñón estimulado por la PTH. El 1.25-dihidroxicolecalciferol funciona como si fuera una hormona aumentando la formación de proteína fijadora de calcio en las células epiteliales intestinales para promover la absorción intestinal de calcio. La velocidad de absorción de calcio es directamente proporcional a la cantidad de la proteína fijadora de calcio que puede permanecer en las células durante varias semanas aun después que el 1.25-dihidroxicolecalciferol se haya eliminado del organismo. Este aumento en la absorción del calcio mantiene los niveles normales de calcemia y contribuye a la mineralización del hueso. ⁴

2.2.3 Calcitonina

La calcitonina es una hormona secretada por las células C de la glándula tiroides. Su secreción es estimulada entre otros factores por el aumento de la calcemia, y tiende a reducir los niveles de calcio en el plasma en general sus efectos se oponen a la PTH. La calcitonina reduce rápidamente las concentraciones plasmáticas de calcio para lo cual se reconocen dos mecanismos:

1. El efecto inmediato consiste en reducir la actividad osteoclástica.



2. El segundo efecto más prolongado consiste en reducir la formación de osteoclastos, cuando disminuye el número de osteoclastos lo hace también la población de osteoblastos. Debido a que la resorción osteoclástica del hueso induce secundariamente la actividad osteoblástica. Es por esto que cuando se alarga el efecto durante mucho tiempo, el resultado es la reducción de la actividad osteoclástica y osteoblástica. ⁴

2.2.4 Osteoprotegerina y Sistema RANKL/RANK

2.2.4.1 RANKL

Esta molécula es miembro de la familia de ligandos del TNF (Factor de Necrosis Tumoral) es producido por diferentes tipos de células dentro de las cuales se encuentran el periostio, osteoclasto, células endoteliales, osteoblastos, etc. ⁵

En experimentos invitro el RANKL ha demostrado estimular la supervivencia, diferenciación y función de células precursoras osteoblásticas para activar osteoclastos y prolongar su vida inhibiendo la apoptosis. De esta forma aumenta el número de osteoclastos capaces de formar lagunas de resorción. ⁵



2.2.4.2 RANK

Esta molécula es el receptor específico y mediador del efecto del RANKL el cual provoca activación y diferenciación de osteoclastos. Su expresión está limitada a los osteoclastos, células B, T, dendríticas y fibroblastos. ⁵

La activación del RANK induce la osteoclastogénesis y es esencial para la diferenciación y activación osteoclástica. ⁵

2.2.4.3 Osteoprotegerina (OPG)

La OPG o factor inhibidor de osteoclastogénesis también es miembro de la familia del factor de necrosis tumoral (TNF) y a diferencia de RANKL y RANK cuya expresión es limitada, la OPG es expresada en altas concentraciones por una gran variedad de tejidos y tipos de célula; en el hueso es principalmente producido por células de la línea osteoblástica. La OPG es un receptor señuelo que neutraliza el RANKL. ⁵

La OPG compite con RANKL por la oportunidad de unirse al receptor RANK que se encuentra presente en la superficie de la membrana del osteoclasto. De esta forma la OPG regula la diferenciación, función y supervivencia del osteoclasto. ⁶ (Fig.2)

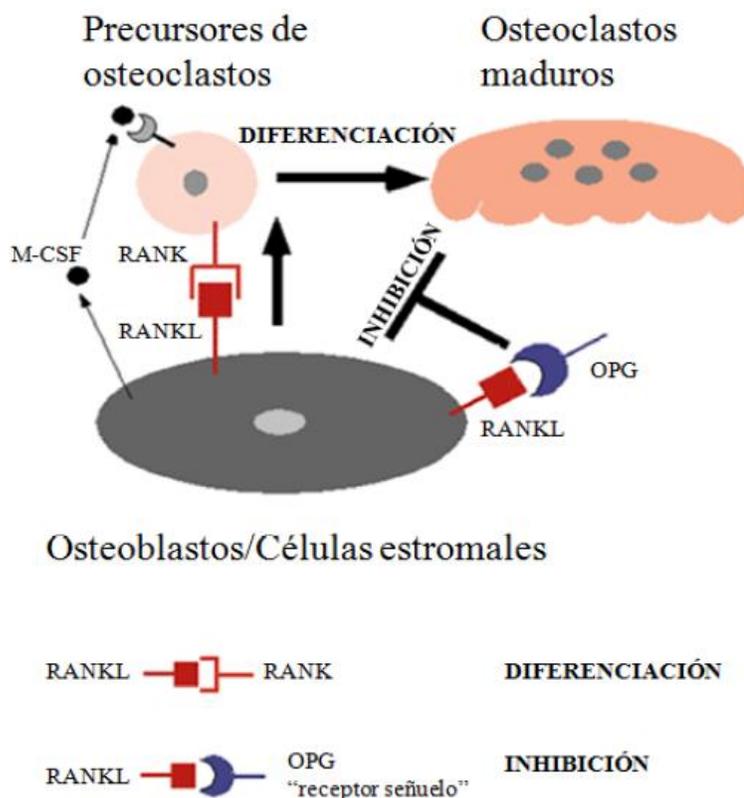


Fig. 2 Regulación de osteoclastogénesis. Osteoprotegerina y Sistema RANKL/RANK
Fuente: Aubin J, Bonnelye E. osteoprotegerin and its ligand: a new paradigm for regulation of osteoclastogenesis and bone resorption.

2.2.5 Remodelado óseo

El hueso es un tejido conectivo que consiste principalmente en una matriz extracelular mineralizada y células especializadas. El principal componente orgánico de la matriz es el colágeno tipo I aproximadamente el 90%, y una serie de proteínas no estructurales entre las que se encuentran la osteocalcina, osteonectina, fosfoproteínas, sialoproteínas, factores de crecimiento y proteínas séricas que componen el 10% restante. La fase



inorgánica está compuesta por unos pequeños cristales de hidroxiapatita que es un mineral de carácter alcalino. Estos se incrustan en las fibras de colágeno para formar un material con las características adecuadas de rigidez, resistencia y flexibilidad.⁷

El hueso como tejido vivo sufre a lo largo de la vida diferentes procesos de transformación modulados por factores de tipo local o endocrinometabólicos que dependen de las distintas células óseas. En general dichas transformaciones involucran tres procesos diferentes: crecimiento, modelado y remodelado óseo (Fig.3). Se denomina crecimiento al proceso de alargamiento del esqueleto que ocurre durante la infancia y la juventud, hasta el cierre de las epífisis. El proceso de modelado está relacionado con la expansión transversal del hueso y la adquisición de su forma exterior durante la etapa de crecimiento, y el remodelado óseo es el mecanismo por el cual el hueso se renueva para mantener su competencia estructural y biomecánica, evitando la acumulación de microlesiones y hueso viejo.^{3 8}

En circunstancias normales, en los jóvenes el remodelado óseo mantiene la masa esquelética prácticamente invariable, pero con el envejecimiento, la menopausia y otras enfermedades se altera el balance de manera que la resorción predomina sobre la formación produciendo una mayor pérdida de hueso. Esto puede deberse a un aumento en la actividad osteoclástica o disminución de la actividad osteoblástica. El hueso trabecular es particularmente sensible a este tipo de alteraciones dado a su rápido recambio óseo.^{9 10}

A nivel microscópico el remodelado óseo se produce en las llamadas unidades básicas multicelulares (BMU) que se componen de un frente de osteoclastos seguidos de otro de osteoblastos, un aporte vascular, nervioso y tejido conectivo.^{8 11}

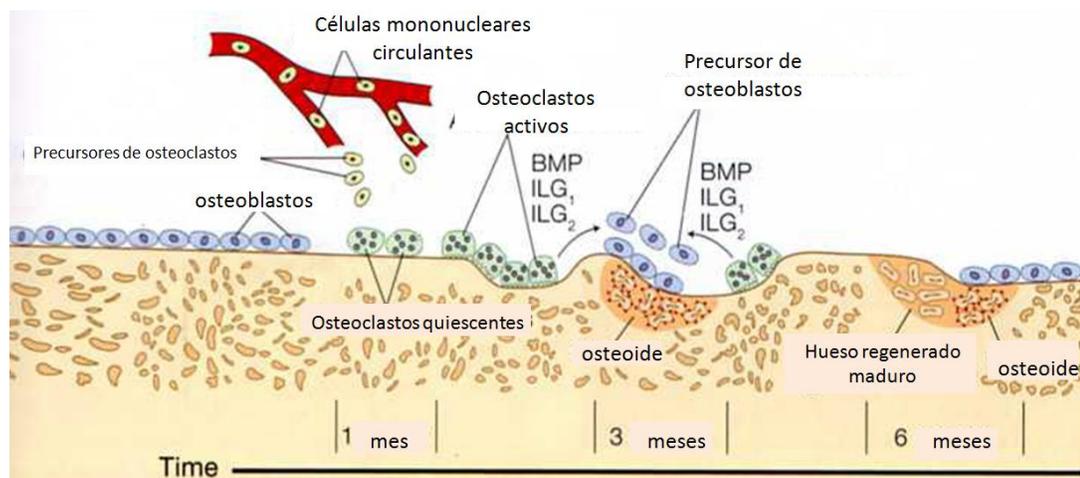


Fig.3 El proceso normal de remodelado óseo incluye resorción mediada por osteoclastos ligada a la formación de hueso nuevo mediado por osteoblastos.

Fuente: Marx R, et al. *Bisphosphonate-induced exposed bone (osteonecrosis/osteoporosis) of the jaws: risk factors, recognition, prevention, and treatment.*

2.2.5.1 Fases de remodelado óseo

Dentro de las fases del remodelado óseo podemos distinguir seis diferentes, iniciando con la denominada Fase quiescente, en la que el hueso se encuentra en condiciones de reposo. Posteriormente podemos describir la Fase de activación que consiste en el aumento de actividad metabólica, con liberación de enzimas proteolíticas que dejan expuestas sustancias quimiotácticas encargadas de reclutar a las células mononucleares precursoras de osteoclastos de la circulación. Una vez generados y



activados los osteoclastos se fijan gracias a su borde en cepillo a la superficie que va a ser remodelada para después comenzar a secretar protones y enzimas proteolíticas seguido de desmineralización y posteriormente la matriz desmineralizada es degradada por las enzimas. Este proceso finaliza con la apoptosis osteoclástica y es llamada Fase de resorción. El proceso de remodelado óseo continua con la Fase de inversión, en esta las cavidades de resorción contienen células mononucleares incluyendo monocitos y osteocitos que fueron liberados de la matriz del hueso y preosteoblastos que sintetizan una sustancia cementante sobre la que se va a adherir el nuevo tejido y expresan proteínas morfogenéticas óseas (BMPs) las cuales constituyen un grupo de quince proteínas capaces de conseguir la transformación de tejido conectivo a óseo y se consideran osteoinductivas además de ser capaces de estimular la diferenciación de células pluripotenciales en líneas celulares ósea entre otras, actualmente son consideradas como los factores más potentes en la diferenciación osteoblástica. Después, en la Fase de formación los preosteoblastos, atraídos por los factores de crecimiento que se liberaron de la matriz y actúan como quimiotácticos y que estimulan su proliferación, se diferencian a osteoblastos proceso que es mediado por IGF-I (factor análogo a la insulina I) y BMP-2. Los osteoblastos ya formados van sintetizando los componentes orgánicos de la matriz, que en el caso del hueso cortical se van depositando en forma de laminillas concéntricas y en el trabecular de forma paralela. Por último, en la Fase de mineralización dado que hueso depositado inicialmente no está mineralizado (matriz osteoide) los osteoblastos liberan de pequeñas vesículas que concentran Ca^+ y fosfato y destruyen enzimáticamente inhibidores de la mineralización como el pirofosfato inorgánico. En la interfase entre la matriz osteoide y el hueso preexistente tiene lugar la



mineralización primaria, de manera que el hueso recién formado va aumentando progresivamente su densidad mineral. Este ciclo completo dura entre tres y ocho meses. La mineralización secundaria es más lenta y puede prolongarse por años.^{12 13 14 15 16 17 18 19 20}

3. Bifosfonatos

3.1 Definición

Los bifosfonatos son análogos estables de los pirofosfatos inorgánicos compuestos por un eje de átomos fosforo-carbono-fosforo y cadenas laterales de estructura variable (Fig.4) que les proporcionan su potencial farmacológico. Están indicados para el tratamiento de diversas patologías como las lesiones osteolíticas asociadas a metástasis óseas, mieloma múltiple, hipercalcemia maligna, enfermedad de Paget y osteoporosis.^{21 22}

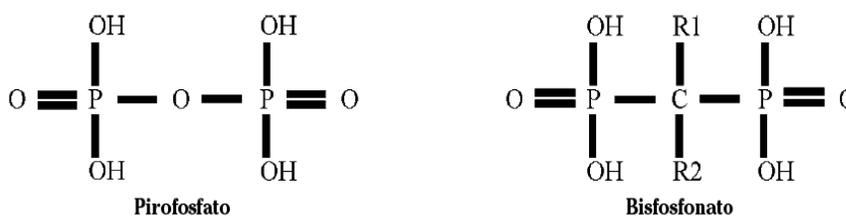


Fig. 4 estructura química del pirofosfato y los bifosfonatos.

Fuente: Cardona F, Bagan J, Sainz E, Figueredo J, Giner F, Vidan F. Osteonecrosis de los maxilares por bifosfonatos. Actualización y puesta al día.



El uso de los bifosfonatos inició a mediados del siglo XIX en la década de los sesenta principalmente por químicos alemanes. Fue hasta los años noventa en que se notó un gran progreso en el entendimiento de la eficacia de los bifosfonatos y su mecanismo molecular.²²

3.2 Clasificación

A pesar de la similitud estructural y de su mecanismo de acción, se distinguen tres clasificaciones para los bifosfonatos, una de acuerdo a su potencial y toxicidad que se divide en generaciones (Tabla 1) y otra respecto a la presencia de nitrógeno en su composición los nitrogenados y los no nitrogenados, siendo los primeros los más potentes. Y una tercera clasificación según la vía de administración.²² (tabla.2 y 3)

Primera generación	Segunda generación	Tercera generación
Etidronato	Tiludronato	Residronato
Clodronato	Pamidronato	Ibandronato
	Alendronato	Zolendronato

Tabla 1. Clasificación de bifosfonatos por generaciones



Bisfosfonato	Vía de administración	Nitrogenado	Potencia
Etidronato	Oral	No	1
Clodronato	Oral	No	10
Tiludronato	Oral	No	50
Alendronato	Oral	Sí	1.000
Risedronato	Oral	Sí	1.000
Ibandronato	Oral / I.V.	Sí	1.000
Pamidronato	I.V.	Sí	1.000-5.000
Zoledronato	I.V.	Sí	10.000

Tabla.2 Potencia, vía de administración y contenido en nitrógeno de los bisfosfonatos

Fuente: Cardona F, Bagan J, Sainz E, Figueredo J, Giner F, Vidan F. Osteonecrosis de los maxilares por bifosfonatos. Actualización y puesta al día.

Bisfosfonato	R1	R2
Etidronato	-OH	-CH ₃
Clodronato	-Cl	-Cl
Tiludronato	-H	
Alendronato	-OH	-(CH ₂) ₃ -NH ₂
Risedronato	-OH	
Ibandronato	-OH	-CH ₂ -CH ₂ N $\begin{cases} \text{CH}_3 \\ (\text{CH}_2)_4\text{CH}_3 \end{cases}$
Pamidronato	-OH	-CH ₂ -CH ₂ -NH ₂
Zoledronato	-OH	

Tabla. 3 Composición de los bifosfonatos

Fuente: Cardona F, Bagan J, Sainz E, Figueredo J, Giner F, Vidan F. Osteonecrosis de los maxilares por bifosfonatos. Actualización y puesta al día. An Sist Sanit Navar 2009;32(3):423-437



3.3 Mecanismo de Acción

De acuerdo con lo que publica el Dr. Herbert Fleisch en su libro *Bifosfonatos en enfermedad ósea; desde el laboratorio hasta el paciente*, los bifosfonatos inhiben la formación, retardan la agregación y disminuyen la tasa de disolución de los cristales de fosfato de calcio.²³

Para entender su mecanismo de acción debemos estudiar la manera en que actúan estos compuestos a nivel tisular, celular y molecular.²⁴

A nivel tisular disminuyen la tasa de recambio óseo debido a la inhibición de resorción ósea lo cual se debe a la disminución del número y la actividad de los osteoclastos, que provoca una reducción de las unidades formadoras de hueso de la médula.²⁴

A nivel celular se desarrollan cuatro mecanismos, el primer mecanismo es la inhibición en el reclutamiento de osteoclastos, el segundo es la inhibición de la capacidad y adhesión de los osteoclastos, el tercero es la disminución del tiempo de vida de los osteoclastos gracias al estímulo apoptótico que ejercen sobre estos; y el cuarto mecanismo es la inhibición generalizada en la actividad osteoclástica.²⁴

El mecanismo de acción depende de la presencia o no de una molécula de nitrógeno. Los no nitrogenados producen toxicidad celular al ser metabolizados intracelularmente en análogos citotóxicos de ATP provocando la apoptosis celular y los nitrogenados producen, mediante la inhibición de



vías metabólicas específicas de los osteoclastos, la inactivación de estas y la apoptosis temprana.²⁵

Los bifosfonatos se unen a minerales de la matriz ósea liberándose lentamente durante la acción osteoclástica quedando así una mayor concentración del fármaco a nivel tisular.^{26 27}

Los bifosfonatos interfieren en los procesos bioquímicos específicos de los osteoclastos impidiendo la fijación de estos a la superficie ósea, disminuyendo la reabsorción de los osteoclastos, induciendo apoptosis, evitando su formación a partir de la pérdida de la actividad del borde festoneado y el ensamblado del citoesqueleto en precursores hematopoyéticos y afectando a los osteoblastos.^{26 27}

En el interior de los osteoclastos los bifosfonatos inducen la apoptosis mediante la inhibición de la biosíntesis del colesterol y la vía del mevalonato inhibiendo la síntesis del farnesilpírofosfato afectando al citoesqueleto y la formación del borde en cepillo.^{26 27}

Se ha descrito un efecto anitangiogénico mediante la inhibición de células endoteliales disminuyendo su proliferación e induciendo su apoptosis. Inhiben la calcificación suprimiendo sales de fosfato de calcio bloqueando la transformación de fosfato de calcio amorfo en hidroxiapatita. Retrasando la agregación de cristales de apatita así como la disolución de cristales de fosfato.^{26 27}

La acción biológica fundamental de todos los bifosfonatos es inhibir la resorción ósea y por lo tanto su recambio, esto se deriva en una reducción de los niveles séricos del calcio. La razón de este efecto osteoclástico o antiresortivo es la inhibición y/o la muerte de los osteoclastos. Los bifosfonatos se unen fácilmente a los cristales minerales de la superficie ósea y las dosis repetidas de estos compuestos son acumuladas en la matriz ósea. Durante la remodelación normal ósea, el osteoclasto reabsorbe al hueso ingiriendo al bifosfonato, que funciona como un análogo de lípidos isoprenoides difosfato fundamentales para la vía del mevalonato. Microscópicamente, se observa en el osteoclasto la pérdida de sus bordes y posteriormente se separa de la superficie ósea hasta su muerte (Fig.5) Sin la resorción ósea y la inducción de liberación de proteínas como BMP (bone morphogenic protein) e ILG 1 y 2, el hueso viejo es reabsorbido y por lo tanto no se forma osteoide nuevo. De esta manera el hueso viejo sobrevive por mayor tiempo del programando aunque eventualmente puede morir dejando así tejido óseo necrótico.^{26 27}

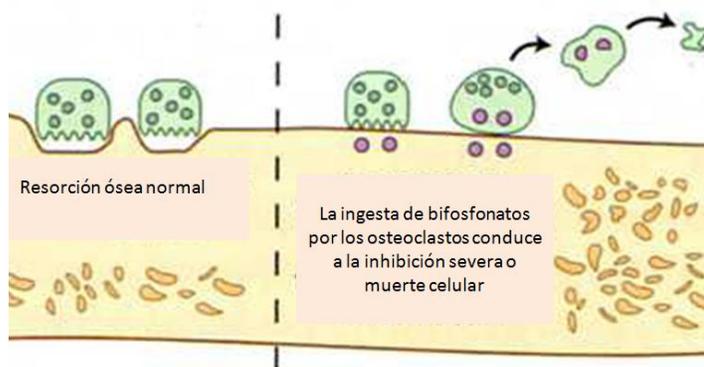


Fig.5 Los osteoclastos que contienen bifosfonatos ingieren al medicamento y esto causa muerte celular (apoptosis)

Fuente: Marx R, et al. *Bisphosphonate-induced exposed bone (osteonecrosis/osteoporosis) of the jaws: risk factors, recognition, prevention, and treatment.*



3.4 Farmacocinética

Los bifosfonatos orales son compuestos altamente polares y por lo tanto son pobremente absorbidos después de la administración oral. Más específicamente, la biodisponibilidad de la droga es menos de 5% después de la administración oral. Debido a que los alimentos reducen su absorción, el tiempo de los alimentos es importante para mejorar esta biodisponibilidad. Para incrementar la cantidad de bifosfonatos introducidos al hueso la droga debe llevar una administración intravenosa. Una vez en el torrente sanguíneo, casi toda la dosis es absorbida por el hueso o eliminada por la orina. Como resultado de su carga negativa y su estructura química son retenidas por el hueso más allá de 10 años.^{28 29 30}

Las dosis repetidas se acumulan en la matriz ósea y pueden ser removidas solo por la resorción mediada por osteoclastos como parte del ciclo de recambio óseo normal. Debido a que los bifosfonatos son tóxicos para los osteoclastos y previenen el recambio óseo la acumulación de los bifosfonatos en hueso no puede ser removida, lo cual incrementa con cada dosis.⁶

Cuando el remodelado óseo ocurre, los bifosfonatos son liberados en un ambiente ácido de la laguna de resorción donde impiden la acción del osteoclasto ya sea inhibiendo los caminos de biosíntesis del colesterol, acelerando la apoptosis o interrumpiendo el ciclo celular.^{6 28 29}

Con el tiempo, la estructura del bifosfonato ha sido modificada para incrementar su eficacia. La primera generación de bifosfonatos (etidronato)



tenía mínimamente modificadas las cadenas de la molécula de pirofosfato o contenía un grupo clorofenil. Con la adición de un grupo de nitrógeno en la cadena, la segunda generación de bifosfonatos (alendronato) incremento su potencia de 10 a 100 veces. La tercera generación (risedronato) incremento su potencia por 10,000 veces cuando un anillo heterocíclico conteniendo nitrógeno fue insertado dentro de la molécula de la droga.³¹

3.5 Indicaciones

Los bifosfonatos están indicados en enfermedades osteolíticas para el tratamiento de procesos asociados con un aumento de la actividad osteoclástica como metástasis óseas, mieloma múltiple, hipercalcemia maligna, enfermedad de Paget y osteoporosis.³² (tabla.4)

3.5.1 Hipercalcemia

La hipercalcemia se define como un aumento de calcio en sangre superior a los 10.5 mg/dl.³²

Es comúnmente causado por hiperparatiroidismo primario, hiperparatiroidismo secundario intenso en la insuficiencia renal, asociado a neoplasias, intoxicación por vitamina D, producción de calcitrol en enfermedades granulomatosas, asociado a un aumento de recambio óseo, entre otras.³³



En crisis hipercalcémicas graves aparece insuficiencia renal y confusión progresiva. Las hipercalcemias crónicas conducen a calcificaciones metastásicas. Como tratamiento de hipercalcemias intensas se suele utilizar suero fisiológico, dosis altas de furosemida intravenosa y eventualmente calcitonina, también se utilizan glucocorticoides, fosfatos por vía oral y bifosfonatos.³³

3.5.2 Cáncer de mama, próstata y pulmón.

La organización mundial de la salud (OMS) menciona que el “cáncer es un término genérico para un grupo de más de 100 enfermedades que pueden afectar a cualquier parte del organismo. Otros términos utilizados son neoplasias y tumores malignos. Una de las características que define el cáncer es la generación rápida de células anormales que crecen más allá de sus límites normales y pueden invadir zonas adyacentes del organismo o diseminarse a otros órganos en un proceso que da lugar a la formación de las llamadas metástasis”.³⁴

3.5.2.1 Cáncer de mama. Es una enfermedad maligna en la que proliferan de forma acelerada y desordenada las células del tejido de la glándula mamaria.³⁵

El tratamiento se basa en combinar de formas diversas el tratamiento quirúrgico, radioterápico y medicamentoso. El procedimiento quirúrgico se fundamenta en la mastectomía radical modificada; la radioterapia se emplea principalmente como complemento a la cirugía para evitar la recidiva local y el tratamiento medicamentoso se basa en el uso de la quimioterapia



sistémica adyuvante destinada a eliminar las micrometástasis existentes en el momento del tratamiento primario. Algunas estrategias terapéuticas incluyen la inhibición mediante fármacos de receptores de factores de crecimiento unido a la membrana, proteasas del estroma y angiogénesis.^{33 35}

La tercera parte de los carcinomas de mama presentan metástasis en ganglios linfáticos axilares, supraclaviculares, de la mamaria interna y zonas como piel, huesos, pulmón, hígado y glándulas suprarrenales.³⁵

3.5.2.2 Cáncer de próstata. Es la variedad de cáncer más frecuente del sexo masculino siendo la segunda causa de muerte por cáncer en varones. Se observa más frecuente en individuos de más de cincuenta años y es más habitual en la raza negra que en la blanca, raro en asiáticos. De etiología desconocida aunque se sospecha que existen influencias hormonales.³⁵

Los casos avanzados pueden infiltrar diversos órganos como vesículas seminales, vejiga urinaria, recto, ganglios linfáticos y la diseminación hidatógena aparece principalmente en huesos bajo la forma de metástasis osteoblásticas.³⁵

3.5.2.3 Cáncer de pulmón. El término de cáncer de pulmón se utiliza para los tumores que surgen del epitelio respiratorio. La organización Mundial de la Salud los clasifica en cuatro tipos celulares. Se trata del carcinoma de células escamosas o epidermoide, el carcinoma microcítico, el adenocarcinoma y el carcinoma de células grandes. El 90% de las personas que padecen cualquier tipo de cáncer de pulmón fueron o son fumadores. La mayoría de los cánceres de pulmón se deben a sustancias cancerígenas y promotores



tumorales inhalados al fumar. El riesgo relativo de padecer cáncer de pulmón se eleva aproximadamente unas trece veces en los fumadores activos. La enfermedad pulmonar obstructiva crónica relacionada con el consumo de cigarrillos eleva más el riesgo de cáncer de pulmón.³⁶

Las metástasis de cáncer pulmonar aparecen en casi todos los sistemas. Son problemas frecuentes la presencia de metástasis cerebrales y metástasis óseas que provocan dolor y fracturas.³⁶

3.5.3 Mieloma múltiple

El mieloma es una entidad que se caracteriza por una proliferación maligna de células plasmáticas derivadas de un solo clon. El tumor, sus productos y la respuesta del huésped a ellos ocasionan diversos trastornos funcionales orgánicos y síntomas como dolores óseos o fracturas, insuficiencia renal predisposición a las infecciones, anemia, hipercalcemia y en ocasiones trastornos de la coagulación, síntomas neurológicos y manifestaciones vasculares de hiperviscosidad.³⁶

3.5.4 Osteoporosis

La osteoporosis se define como la reducción de la masa ósea o la presencia de fractura por fragilidad. Dicha reducción se acompaña de un deterioro de la estructura del esqueleto incrementando el riesgo de fractura. Esta enfermedad es consecuencia de la pérdida de hueso debido a cambios normales que se relacionan con la edad que se producen en la remodelación ósea. Hasta muy recientemente el tratamiento con estrógenos solos o



combinados con progestágenos era la modalidad principal para la prevención y tratamiento de la osteoporosis. En últimos años han aparecido nuevos fármacos que tratan específicamente la osteoporosis entre los que se encuentran los bifosfonatos.³⁶

3.5.5 Enfermedad de Paget (osteítis deformante)

Se caracteriza por la reabsorción excesiva del hueso por osteoclastos seguida de la sustitución de la médula ósea normal por un tejido conectivo fibroso y vascular. El hueso reabsorbido es reemplazado por hueso trabecular denso y desorganizado. El depósito irregular y acelerado de este nuevo hueso mayormente laminar, provoca un patrón característico de mosaico.³⁶

La mayoría de los pacientes no requieren tratamiento pues la enfermedad es localizada y no provoca síntomas. Las indicaciones del tratamiento son el dolor persistente de los huesos afectados, la compresión nerviosa, la deformidad rápidamente progresiva, la hipercalcemia, las fracturas repetidas, entre otras.³⁶

Los bifosfonatos potentes pueden inhibir la reabsorción ósea y suelen tolerarse bien, además se ha comprobado que disminuyen la tasa de neoformación de hueso y en este estado de menor recambio las fibras de colágeno de la matriz ósea se depositan de una forma más ordenada similar a un hueso normal.³⁶



3.5.6 Osteogénesis imperfecta.

La osteogénesis imperfecta es un trastorno hereditario que provoca fragilidad de los huesos causada por una disminución generalizada de la masa ósea (osteopenia). Este trastorno se asocia a menudo a escleróticas azules, dentinogénesis imperfecta, pérdida progresiva de la audición y antecedentes familiares. Algunos pacientes parecen normales al nacer y luego experimentan el deterioro, fracturas múltiples durante la infancia mejorando después de la pubertad y vuelven a sufrir frecuentes fracturas en etapas posteriores de la vida.³⁶

Vía de administración	Frecuencia	Indicaciones
I.V.	3-4 semanas	Mieloma múltiple Hipercalcemia maligna asociada a tumores Metástasis óseas (mama, próstata, pulmón, ...)
	3 meses	Osteoporosis
	1 año	Osteoporosis
	1 año ^a , o variable ^b	Enfermedad de Paget
Oral	Cualquiera	Osteoporosis
		Osteopenia
		Enfermedad de Paget
		Osteogénesis imperfecta

a=tratamiento con zoledronato

b=tratamiento con pamidronato

(Tabla.4) Indicaciones de los bifosfonatos

Fuente: Cardona F, Bagan J, Sainz E, Figueredo J, Giner F, Vidan F. Osteonecrosis de los maxilares por bifosfonatos. Actualización y puesta al día.



3.6 Contraindicaciones

En los bifosfonatos orales las contraindicaciones incluyen anomalías del esófago que retarden el vaciamiento esofágico, como estenosis o acalasia; Incapacidad para mantenerse de pie o en posición sentada erguida por lo menos durante 30 minutos; Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de este producto; Hipocalcemia; Deficiencia renal severa (depuración de creatinina < 30 mL/min); Embarazo y lactancia.³⁷

Además, los bifosfonatos intravenosos forman complejos con los cationes divalentes y no debe añadirse a las soluciones intravenosas que contengan calcio.³⁷

4. Osteonecrosis de los maxilares asociada a bifosfonatos

4.1 Concepto

Se trata de una osteomielitis crónica de evolución lenta y tórpida, que no tiende a la curación.³²

4.2 Antecedentes

En el año 2003 se reportaron los primeros casos de osteonecrosis de los maxilares como un inconveniente de la terapia farmacológica con bifosfonatos. La mayoría de estos casos fueron reportados por Marx. Posteriormente también fue descrita la misma patología asociada con



bifosfonatos orales, como el alendronato como tratamiento de la osteoporosis, el risendronato y el ibandronato.³⁸

Rizzoli R, et al. En 2008 definió como osteonecrosis de los maxilares al "hueso expuesto en la mandíbula, maxilar o de ambos, que persiste durante al menos 8 semanas, en ausencia de radiación y de metástasis en los maxilares".³⁹

4.3 Características clínicas

Las lesiones pueden presentarse como zonas únicas o múltiples de hueso necrótico expuesto al medio bucal (Fig.6). Pueden distinguirse como signos y síntomas dolor, movilidad dental, tumefacción, supuración y parestesia; y extraoralmente fistulas, aumento de volumen, incluyen cambios en la salud de los tejidos periodontales, la mucosa no cicatriza úlceras e infecciones sin explicación de los tejidos blandos además de trismus y halitosis. Estos signos y síntomas pueden aparecer antes de que haya evidencia clínica de ONM.

38 40



Fig. 6 Las lesiones pueden presentarse como zonas únicas o múltiples de hueso necrótico expuesto al medio bucal

Fuente: Junquera L. *Diagnóstico, prevención y tratamiento de la osteonecrosis de los maxilares por bifosfonatos. Recomendaciones de la Sociedad Española de Cirugía Oral y Maxilofacial (SECOM).*

Bagan J. Osteonecrosis de los maxilares por bifosfonatos 2008

4.4 Características radiológicas

Las alteraciones radiográficas no se hacen evidentes hasta que la pérdida ósea es significativa. Durante las primeras etapas de ONM no se muestran cambios en las radiografías panorámicas o en radiografías dentoalveolares. Mientras que en etapas más avanzadas los cambios radiográficos pueden simular lesiones periapicales inflamatorias u osteomielitis.⁴¹

La radiografía no puede distinguir adecuadamente entre la osteonecrosis y las lesiones metastásicas, pero es útil cuando una combinación de osteólisis y osteosclerosis está presente. La ortopantomografía detecta formaciones de tejido óseo con engrosamiento perióstico y fibrosis medular, que hacen que un área localizada de hueso

aumente su densidad. Aunque tiene como desventajas la limitación a una imagen bidimensional y la calidad de la misma dificulta la diferenciación de márgenes. Aunque las radiografías están consideradas como estudios de rutina.³⁹

Cuando la afección ósea es extensa se puede observar radiográficamente como regiones de hueso moteado similar a la osteomielitis. Además se puede distinguir especialmente esclerótica la lámina dura y un ensanchamiento del ligamento periodontal. Estos cambios osteolíticos pueden extenderse a tal grado que provocan fracturas (Fig.7).⁴¹

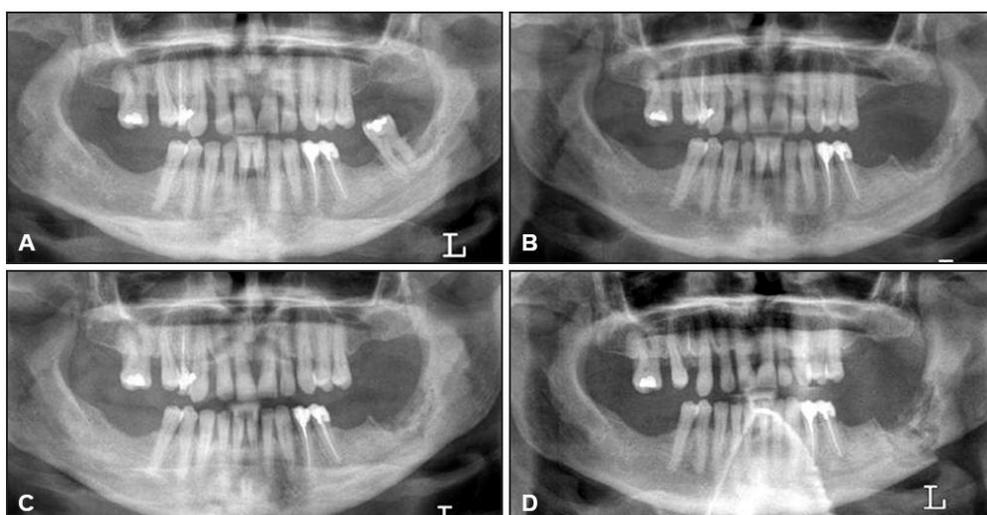


Fig. 7

- A. Radiografía panorámica de una paciente de 87 años con cáncer de mama tratada con zolendronato que refiere dolor en el diente 37.
- B. Radiografía panorámica después de siete meses, mostrando el sitio de la extracción en la zona posterior de la mandíbula con ausencia de remodelado óseo y cambios en el hueso esclerótico del cuerpo mandibular.
- C. Radiografía panorámica después de nueve meses mostrando el sitio de una extracción no resuelta en el lado izquierdo del cuerpo de la mandíbula con esclerosis progresiva en el cuerpo y ángulo de la mandíbula con estrechamiento del canal mandibular.
- D. Radiografía panorámica después de diecinueve meses que demuestra la progresión de la esclerosis y fractura patológica de la mandíbula.

Fuente: J Oral Maxillofac Res 2010

La tomografía axial computarizada nos proporciona mayor información sobre la extensión de la lesión y resulta útil para la planeación quirúrgica, pero no ha demostrado utilidad en la detección temprana de ONM en pacientes asintomáticos (Fig.8).³⁹

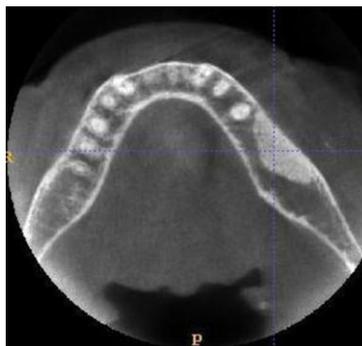


Fig.8 Imagen axial de la mandíbula que muestra engrosamiento de la placa cortical y la región central de la densidad del hueso medular en el cuerpo izquierdo de la mandíbula.

Fuente: J Oral Maxillofac Res 2010

La resonancia magnética puede detectar edema medular que puede ser un signo temprano de isquemia y necrosis ósea, aunque los resultados han presentado un alto índice de falsos positivos.³⁹

4.5 Estadificación

Se han realizado cambios en el sistema de clasificación que han sido necesarios para una mayor precisión en la estadificación de estos pacientes. Agregándose a la clasificación el estadio 0 que incluyen pacientes con síntomas no específicos, normalidades clínicas y radiológicas que puedan deberse al uso de bifosfonatos. Con el fin de recolectar datos adecuadamente, definir las bases de un tratamiento correcto y dar un



pronóstico apropiado la American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons propuso la utilización de cuatro estadios, del 0 al 3 y posteriormente Bagán y col. subdividen el estadio 2 en 2a y 2b.^{42 43}

American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons:

❖ Estadio 0:

Pacientes que no presentan evidencia de hueso necrótico, pero con síntomas no específicos y hallazgos clínicos y radiográficos como:

Síntomas

- Odontalgia que no tenga una explicación odontogénica.
- Dolor sordo en el hueso mandibular que puede irradiarse hasta la zona temporomandibular.
- Dolor sinusal comúnmente asociado con inflamación y engrosamiento de la pared del seno maxilar
- Alteración de la función neurosensorial.

Hallazgos clínicos

- Perdida de dientes sin explicación aparente
- Presencia de fistula no asociada a necrosis pulpar ocasionada por caries.



Hallazgos radiográficos

- Pérdida de hueso alveolar o resorción ósea no atribuida a un proceso periodontal crónico. (Fig.8)
- Cambios en el trabeculado óseo (hueso denso y la persistencia de hueso no remodelado alveolar después de una extracción).
- Engrosamiento del espacio del ligamento periodontal.
- Constricción del conducto alveolar inferior.

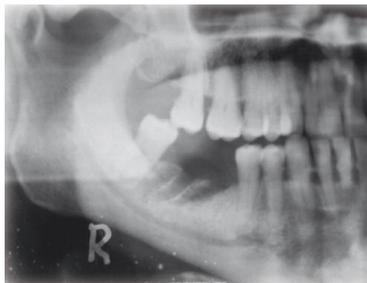


Fig.8 Ortopantomografía donde se aprecia la zona osteolítica de la mandíbula.

Fuente: Bagan J. *Osteonecrosis de os maxilares por bifosfonatos 2008*

❖ Estadio 1

Pacientes con exposición de hueso necrótico, asintomáticos y sin evidencia de infección.

❖ Estadio 2

Pacientes con exposición de hueso necrótico con dolor y evidencia clínica de infección.

❖ Estadio 3

Pacientes con exposición de hueso necrótico, dolor, infección y otras características como exposición de hueso necrótico con extensión mas allá de la región del hueso alveolar, fracturas patológicas, fistula extraoral, osteólisis extendida hasta el borde mandibular o piso sinusal (Fig.9).⁴²

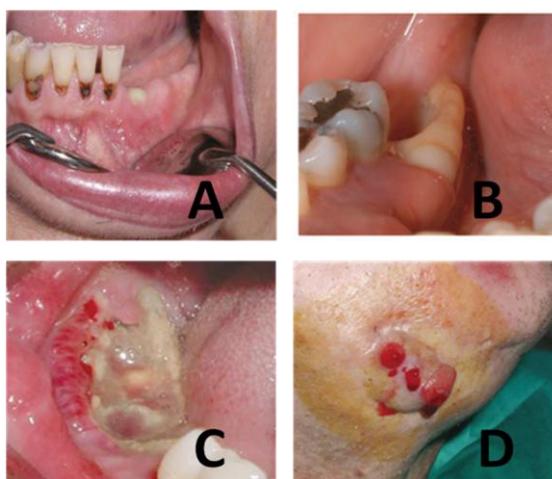


Fig.9 Estadios Clínicos de ONM

- (A) Caso clínico 1. Supuración crónica en la zona del incisivo lateral inferior izquierdo.
Fuente: Cardona F, Bagan J, Sainz E, Figueredo J, Giner F, Vidan F. Osteonecrosis de los maxilares por bifosfonatos. Actualización y puesta al día.
- (B) Osteonecrosis del lado derecho de la mandíbula después de una extracción en un paciente que toma ácido zolendronico por cáncer de mama.
Fuente: Woo S, Hellstein J, Kalmar J. Systematic Review: bisphosphonates and osteonecrosis of the Jaws.
- (C) Osteonecrosis en la mandíbula con exposición de hueso necrótico.
- (D) Fistulización cutánea.
Fuente: Bagan J. Osteonecrosis de los maxilares por bifosfonatos.



Bagán y col.

- ❖ Estadio 2a: exposición ósea con hueso necrótico o bien una pequeña ulceración de la mucosa oral sin exposición de hueso necrótico, pero con síntomas. Dolor e infección de los tejidos blandos/hueso. Se controla con tratamientos conservadores y no progresa.⁴³
- ❖ Estadio 2b: exposición ósea con hueso necrótico o bien una pequeña ulceración de la mucosa oral sin exposición de hueso necrótico, pero con síntomas. Dolor e infección de los tejidos blandos/hueso. No se controla con tratamientos conservadores y progresa la necrosis o bien los signos infecciosos derivados de ella.⁴³

4.6 Cuadro clínico y diagnóstico de ONM

La osteonecrosis de los maxilares puede ser fácilmente reconocida ya que presenta características clínicas muy particulares.⁴⁴

Se considera que un paciente tiene ONM si presenta las siguientes tres características:

- Si está o estuvo bajo tratamiento con bifosfonatos.
- Si presenta hueso necrótico en los maxilares por más de ocho semanas.
- No tiene antecedentes de radioterapia.⁴¹



Un caso confirmado se caracteriza por un área de hueso expuesto en los maxilares que después de ocho semanas no ha sanado en un paciente que haya estado en terapia con bifosfonatos y no haya recibido radioterapia.⁴¹

Un caso sospechoso se caracteriza por un área de hueso expuesto en los maxilares presente por menos de ocho semanas en un paciente que haya estado en terapia con bifosfonatos y no haya recibido radioterapia.⁴¹

La realización de una buena historia clínica en conjunto con el examen clínico son herramientas fundamentales para el diagnóstico de este padecimiento. Las áreas de exposición de hueso necrótico en situaciones iniciales pueden permanecer asintomáticas por periodos largos y ocasionar dolor progresivo y mantenido.^{41 44}

En lesiones como estas es más frecuente encontrar síntomas cuando los tejidos circundantes se inflaman o existe evidencia de hueso expuesto. Los signos y síntomas pueden ocurrir antes de la exposición ósea. Puede suceder espontáneamente o más comúnmente en el sitio de una cirugía.^{41 44}

4.7 Tratamiento

Para dar a este padecimiento un seguimiento adecuado debemos considerar el estadio en el que se encuentra y plantear una estrategia conveniente para un mejor tratamiento.⁴²

Los pacientes en riesgo de desarrollar ONM por el hecho de estar o haber estado en tratamiento con bifosfonatos no requieren tratamiento pero



se sugieren técnicas de prevención. No obstante se debe dar información adecuada y oportuna sobre el riesgo que existe de desarrollar esta complicación así como sus signos y síntomas.⁴²

Estadio 0: El tratamiento indicado para esta etapa corresponde al manejo sistémico del paciente relacionado con los signos y síntomas presentes; como control del dolor con analgésicos y antibióticos en caso de infección.⁴²

Estadio 1: En esta etapa se recomienda al paciente el uso de enjuagues antimicrobianos como la clorhexidina al 0,12% y también el manejo sistémico según los signos y síntomas como dolor e infección.⁴²

Estadio 2: El esquema para el tratamiento al igual que en la etapa anterior es el uso de la clorhexidina al 0,12%, el manejo del dolor y la antibioticoterapia, agregando el desbridamiento superficial de los tejidos blandos para aliviar la irritación.⁴²

Estadio 3: Estos pacientes llevan un tratamiento igual al indicado en el estadio 2 aunque se debe agregar a este la resección quirúrgica del fragmento necrótico.⁴²

Independientemente del estadio en que se encuentren debemos tener en cuenta que los fragmentos móviles de sequestro óseo es conveniente retirarlos sin exponer más hueso, la extracción de dientes sintomáticos en hueso necrótico expuesto debe ser considerada ya que es poco probable que la extracción pueda exacerbar el proceso necrótico ya establecido. El empleo de técnicas preventivas está indicado en todas las etapas.⁴²



4.8 Factor predictivo, CTX (Telopéptido C-Terminal)

Es un estudio de laboratorio que consiste en la toma de una muestra de sangre en ayunas para medir la cantidad de CTX, que es un marcador del recambio óseo y mide específicamente un péptido reticular del colágeno tipo I, que es un componente orgánico del hueso y representa el 98% de la proteína total del mismo. El nivel de CTX en suero es proporcional a la actividad osteoclástica, es decir, a mayor resorción ósea mayores niveles de telopéptido C-terminal (CTX) presente en sangre. Los valores normales para este estudio de laboratorio son por lo general mayores a 300 pg/ml, y comúnmente oscilan entre 400 pg/ml y 550 pg/ml en pacientes sanos. Por lo tanto los valores disminuidos son indicadores de diversos grados de supresión del recambio óseo normal. En pacientes sometidos a terapia con bifosfonatos los valores de CTX pueden llegar a ser muy bajos. En 2007 Marx et.al. publicó un estudio donde indica que la suspensión del fármaco durante 6 meses representa una mejora significativa en los valores de CTX de cada paciente llegando a un promedio de 155.3 pg/ml o una tasa de 25.9 pg/ml cada mes, correlacionado con la resolución espontánea del hueso o una respuesta de recuperación. Estos hallazgos clínicos son importantes ya que demuestran la recuperación ósea como respuesta a la suspensión del fármaco y que al menos parte de la población de los osteoclastos se puede recuperar.⁴⁵



4.9 Factores de riesgo

Según el consenso de la Asociación Americana de Cirujanos Orales y Maxilofaciales se deben considerar los siguientes factores relacionados con medicamentos, factores locales y demográficos, de condición sistémica o genéticos.⁴²

4.9.1 Relacionados con los medicamentos:

De acuerdo a la potencia del bisfosfonato, es decir, cuanto más potente, existe mayor riesgo de ocasionar una osteonecrosis de los maxilares.⁴²

En cuanto a la duración del tratamiento, cuanto más largo es el tratamiento más posibilidades hay de que ocasione ONM.⁴²

4.9.2 Factores locales

Entre los factores locales que aumentan el riesgo de ONM están procedimientos como la cirugía alveolodentaria, extracciones dentales, la colocación de implantes, cirugías periapicales y cirugías periodontales que afectan el hueso, entre otros.⁴²

También se considera dentro de estos factores la anatomía local; como la presencia de torus linguales, palatinos y línea milohioidea.⁴²

Asimismo un historial de patología inflamatoria sobre todo periodontal también entra dentro de estos factores.⁴²



4.9.3 Factores demográficos y sistémicos

La edad avanzada se asocia más con esta patología; la relación con otros agentes quimioterápicos está discutida y parece que el tabaquismo, la diálisis renal, disminución de la hemoglobina, la obesidad y la diabetes aumentan el riesgo.⁴²

4.9.4 Factores genéticos

Algunas alteraciones genéticas parecen asociarse a un mayor riesgo de osteonecrosis de los maxilares en pacientes con mieloma múltiple tratados con bisfosfonatos.⁴²

4.10 Prevención

La AAOMS recomienda que los pacientes que serán sometidos a terapias con bifosfonatos deben ser examinados por el odontólogo y recibir el tratamiento dental necesario, así como reforzar las técnicas de higiene oral para mantener un estado saludable tanto en el periodonto como en los órganos dentales antes de comenzar con dicha terapia.⁴²

Dado que el 75% de los casos en los que un paciente que lleva tratamiento con bifosfonatos y sufre algún trauma o un proceso inflamatorio descontrolado desarrolla osteonecrosis, la estrategia más efectiva para la prevención es evitar cualquier procedimiento invasivo después de haber sido iniciada la terapia. Es por esto que cualquier factor de riesgo debe ser eliminado antes, realizando un examen clínico a cargo de un experto,



manteniendo un control de placa dentobacteriana y poniendo al tanto de todos los riesgos al paciente. Además se deben evitar a toda costa procesos infecciosos. Como una regla general, para los pacientes que requieren procedimientos no invasivos como profilaxis, aplicaciones de fluoruro o restauraciones no es necesario posponer en inicio de la terapia. Y para los pacientes que requieran otro tipo de tratamientos más invasivos (extracciones, cirugía periodontal, abscesos dentales, etc.), el odontólogo o especialista deberá actuar con la mayor prontitud acortando el tiempo del tratamiento.²⁶

Durante el tratamiento con bifosfonatos IV es imprescindible llevar una historia clínica médica y dental con las especificaciones sobre la terapia (nombre del medicamento, frecuencia y tiempo de administración y si se combina con otros medicamentos). El objetivo del tratamiento dental en un paciente que es tratado con bifosfonatos IV es alcanzar y/o mantener la salud bucal.²⁶

Cuando sea necesario el uso de prótesis deben ser de preferencia fijas para evitar la aparición de úlceras traumáticas secundarias, de no ser posible es estrictamente necesaria la excelente conformación de la prótesis removible y las revisiones periódicas para mantener el buen estado de las mismas.²⁶



4.11 Incidencia

La eficacia clínica del uso de bifosfonatos para el tratamiento de enfermedades como hipercalcemia, metástasis óseas, osteoporosis, etc. está bien establecida, aunque sigue siendo la exposición a estos medicamentos el mayor factor de riesgo para el desarrollo de ONM. En el caso de los bifosfonatos intravenosos y basado en una serie estudios de casos la AAOMS estima que el rango de incidencia de ONM es de 0.8%-12% en pacientes tratados con bifosfonatos intravenosos.⁴²

En el caso de los bisfosfonatos orales para tratamiento de la osteoporosis, la incidencia es, mucho más baja. Se habla de una incidencia con un rango que oscila entre un caso por 10.000 pacientes y año de tratamiento hasta un caso por 100.000 pacientes y año.⁴⁴



5. Caso clínico

5.1 Antecedentes

Paciente femenino de 60 años de edad, que fue tratada quirúrgicamente por cáncer de mama izquierdo hace 10 años.

Cirugía del tercer molar inferior izquierdo con 1 año de evolución.

Extracción del segundo molar inferior izquierdo con 2 semanas de evolución.

Al interrogatorio refiere no haber estado en tratamiento con bifosfonatos, y no recuerda los medicamentos que ha tomado, por lo que se le pide un resumen.

Se presenta a consulta y refiere dolor en el sitio de la extracción del segundo molar inferior izquierdo.

A la exploración se observa la presencia de un proceso fistuloso, que drena material purulento en el mismo sitio (Fig. 10).



Fig. 10

5.2 Diagnostico de presunción

Osteomielitis

5.3 Tratamiento

Se drenó, se lavó con clorhexidina al 0.12%

Terapia antibiótica con clindamicina de 300mg

Analgésicos ibuprofeno de 400 mg, ketorolaco 10 mg, clonixinato de lisina de 250 mg de pendiendo de la intensidad del dolor.

5.4 Estudios de laboratorio y gabinete

En la ortopantomografía se observan áreas radiolúcidas mal delimitadas, así como presencia de zonas óseas moteadas (Fig.11).

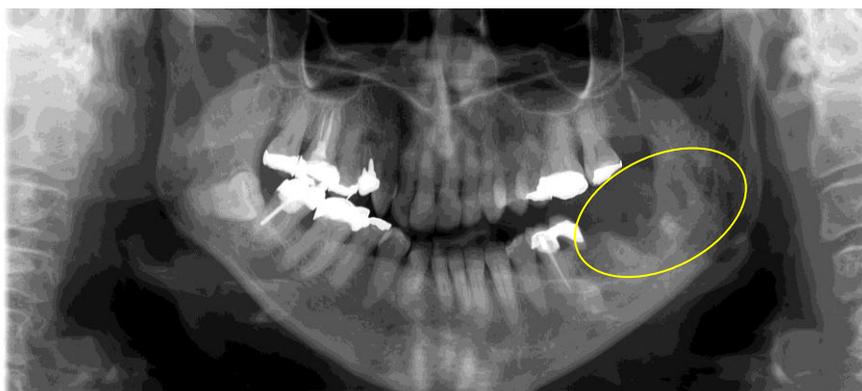


Fig.11 Ortopantomografía

En la tomografía computarizada se observa una zona hipodensa en el cuerpo mandibular izquierdo (Fig. 12).

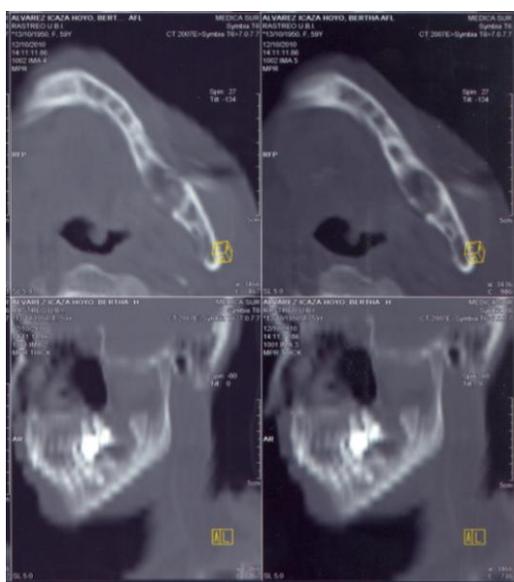


Fig. 12

En SPET-TC (TOMOGRAFÍA DE EMISIÓN DE FOTÓN ÚNICO) se observa biodistribución normal del radiofármaco en tejidos blandos, macizo facial e incremento de la concentración del radiofármaco en mandíbula de lado izquierdo (Fig. 13).

IMAGENES ESTATICAS DE 20 MINUTOS.

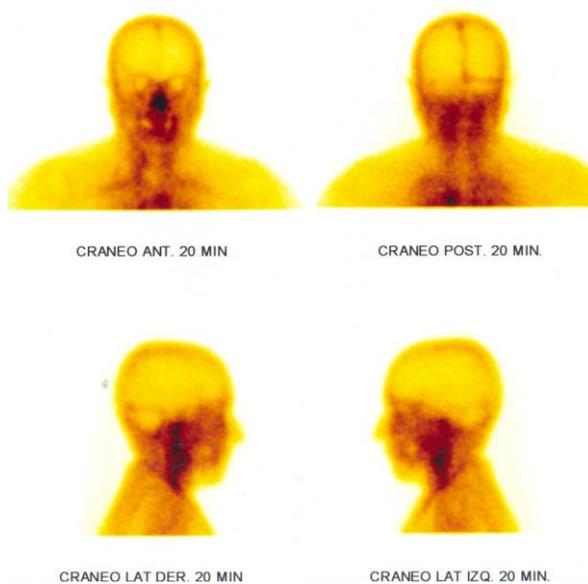


Fig. 13

En SPET-TC se observa en la parte posterior del cuerpo mandibular izquierdo un defecto óseo que mide 1.7x 1.3 cm con hipodensidad de la medula y adelgazamiento de la cortical (Fig. 14).

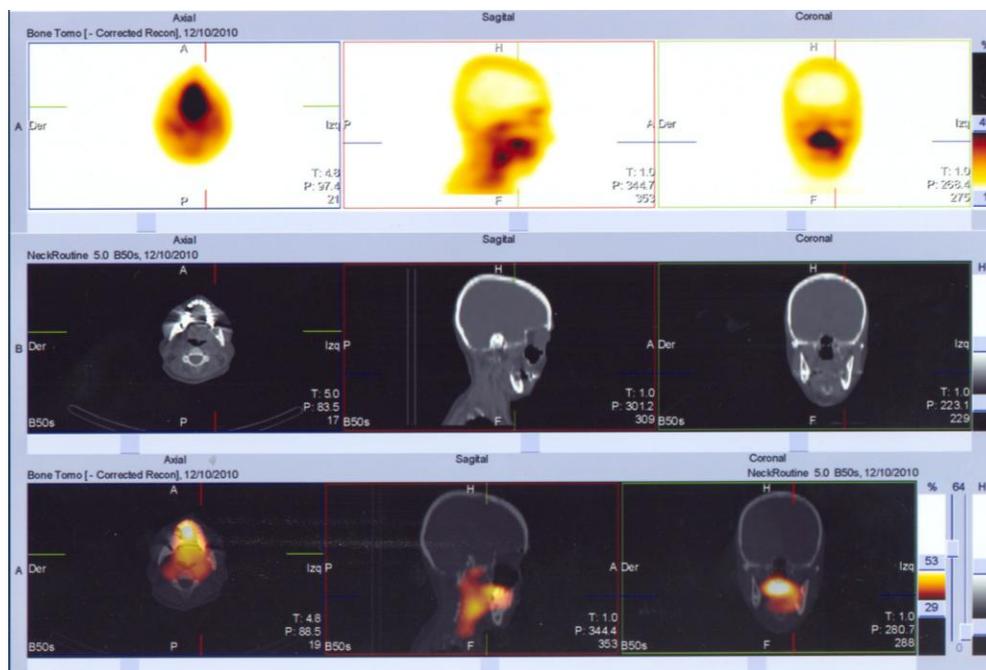


Fig. 14

Los datos gamagráficos son compatibles con un proceso inflamatorio infeccioso activo en el cuerpo mandibular izquierdo.

Al presentar la paciente el resumen de historia clínica requerido encontramos entre otros fármacos Bonviva (Ibandronato) el cual tomó por ocho años.

5.5 Diagnóstico

Osteonecrosis por bifosfonatos.



5.6 Tratamiento

Antibioticoterapia Clindamicina 300 mg.

Analgésicos ibuprofeno de 400 mg, ketorolaco 10 mg, clonixinato de lisina de 250 mg de pendiendo de la intensidad del dolor.

Lavar con clorhexidina al 0,12% mínimo tres veces al día en casa.

Pronóstico reservado.



6. Conclusiones

La osteonecrosis de los maxilares es un efecto adverso de la terapia con bifosfonatos, los cuales han demostrado gran efectividad en el tratamiento de algunas lesiones osteolíticas. Esta complicación se relaciona principalmente con la potencia del fármaco y el tiempo en que se ha administrado.

Todos los pacientes que vayan a recibir tratamiento con bisfosfonatos deben de ser advertidos de la existencia de este efecto secundario y deben realizarse una revisión bucodental para eliminar cualquier factor de riesgo antes de comenzar el tratamiento, recibir la capacitación pertinente para que pueda mantener un buen estado de salud bucodental y así prevenir que se desarrolle una osteonecrosis de los maxilares.

Es por esto que el cirujano dentista de práctica general o especialista debe de actuar de manera cautelosa al atender pacientes que estén por comenzar, estén recibiendo o que hayan estado bajo terapia con bifosfonatos. Siendo la historia clínica la que aporta la información que nos explica la relación entre el paciente y la terapia con bifosfonatos.



7. Bibliografía

- ¹ Noda M. Cellular and Molecular Biology of the Bone, New York: Academic Press 1990-1994
- ² Fernandez-Tresguerres I, Alobera MA, Del Canto M, Blanco L. Histology and physiology of bone tissue. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2006;11:E47-51
- ³ Montenegro S, Pedroza I, Vargas E. Metabolismo Oseo: Actualización, *Revista Posgrado de la Vía Catedra de Medicina* No. 117 Julio 2002. Hallado en: <http://www.med.unne.edu.ar/revista/revista117/m.oseo.html>
- ⁴ Guyton. Tratado de fisiología Médica. 7ª Edición México. Editorial Interamericana 1989 Cap. 79 Pag. 933-941
- ⁵ Ferrer J, Tovar I, Martínez P. Osteoprotegerina y Sistema RANKL/RANK: ¿el futuro del metabolismo óseo?. *An Med Interna Madrid* 2002;19:385-388
- ⁶ Marx R. Oral & intravenous bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws: histology, etiology, prevention, and treatment. *Quintessence Pub Co.* 2006 Cap. 3 Pag. 24-26
- ⁷ Ehrlich P, Lanyon L. Mechanical Strain and Bone cell function: a review. *Osteoporosis Int.* 2002;13:688-700
- ⁸ Fernandez-Tresguerres I, Alobera M, Del Canto M, Blanco L. Physiological bases of bone regeneration II. The remodeling process. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2006;11:E151-E157
- ⁹ Arnett T. Estructura y remodelado del hueso. En: Riancho Moral JA y González Macías J (eds). *Manual práctico de osteoporosis y enfermedades del metabolismo mineral* Madrid: Jarpyo S.A. 2004:1-7
- ¹⁰ Arnett T, Gibbons D, Untting J, Orris I, Hoebertz A, Meghji S. Hypoxia is a major stimulator of osteoclast foermentation and bone resorption. *T Cell Physiol* 2003;196:2-8
- ¹¹ Manolagas S. Birth and death of bone cells: Basic regulatory mechanism and implications for the pathogenesis and treatment of osteoporosis. *Endocrine Rev* 2000;21:115-137
- ¹² Roodman G. Cell Biology of the osteoclast. *Exp Hematol* 1999;27:1229-1241
- ¹³ Boyle W, Simonet V, Lacey D. Osteoclast differentiation and activation. *Nature* 2003;423:337-342
- ¹⁴ Bonewald L, Mundy G. Rol of transforming growth factor beta in bone remodeling. *Clin Orthop Rel* 1990;25:35-40
- ¹⁵ Locklin L, Oreffo R, Triffith J. Effects of TGTbeta and bFGF on the differentiation of human bone marrow stromal fibroblasts. *Cell Biol Int* 1999;23:185-194



-
- ¹⁶ Hock J, Centrella M, Canalis E. Insuline-like growth factor I (IGF-I) has independent effects on bone matrix formation and cell replication. *Endocrinology* 2004;122:254-260
- ¹⁷ Lind M, Delauran B, Thestrup-Pedersen K, Soballe K, Eriksen E, Bunger L. Chemostaxis of human osteoblast. Effects of osteotropic growth factors *APMIS* 1995;103:140-146
- ¹⁸ Kawaguchi H, Pilbean C, Harrison J, Raisz L. The role of prostaglandins in the regulation of bone metabolism. *Clin Orthop* 1995;313:36-46
- ¹⁹ Anderson H. Matrix vesicles and calcification. *Curr Rheumatol* 2003;5:222-226
- ²⁰ Kanis J. Patogénesis de la osteoporosis y fractura. En: Kanis JA (ed) *Osteoporosis* 1996 Oxford Blackwell Science Ltd Publisher pp:26-64
- ²¹ Junquera LM. Diagnóstico, Prevención Y Tratamiento De La Osteonecrosis De Los Maxilares Por Bifosfonatos. Recaudaciones De La Sociedad Española De Cirugía Oral Y Maxilofacial (SECOM). *Rev Esp Cirug Oral y Maxilofac* 2008; 30(3):145-156
- ²² Reid I. Bisphosphonates: New indications and methods of administration. *Curr Opin Rheumatol* 2003; 15:458-463
- ²³ Goodman y Gilman. Las bases de la Farmacología de la Terapéutica. México 10ª Ed. MacGrawHill Interamericana Vol. II 2001 Pag 1666-1669
- ²⁴ Silva A, Morgan G. Perfil farmacoeconómico de los bifosfonatos. *Revista de especialidades Medico-Quirurgicas* 2004;9(1):6-15
- ²⁵ Fantasia J, Bisphosphonates What The Dentist Needs To Know: Practical Considerations. *J Oral Maxillofac Surg* 2009;1(67):53
- ²⁶ Marx R, Sawatari Y, Fortin M, Broumand V. Bisphosphonate-induced exposed bone (osteonecrosis/osteoporosis) of the jaws: risk factors, recognition, prevention and treatment. *J Oral Maxillofac Surg.* 2005 63(11):1567-1575
- ²⁷ Fleisch H. Bisphosphonates: mechanisms of action. *Endocrine Reviews* 19(1): 80–100
- ²⁸ Chapurlat R, Delmas P. Drug insight: Bisphosphonates for the postmenopausal osteoporosis. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2006; 2(4):211-219
- ²⁹ Conte P, Coleman R. Bisphosphonates in the treatment of Skeletal Metastasis. *Semin Oncol* 2004; 31(5 suppl 10):59-63
- ³⁰ Kasting G. Retention of etidronate in human, dog and rat. *T Bone Miner Res* 1992;7:513-522
- ³¹ Licata A. Discovery, clinical development end therapeutic used of bisphosphonates. *Ann Pharmacother* 2005;39:668-677



-
- ³² Cinza S, Nieto E. Hipercalcemia. *Guías Clínicas* 2005;5(21)
- ³³ Rozman C. *Compendio de Medicina Interna*. España 1ª Ed. Harcourt Brace 1997 pag. 580-582
- ³⁴ Tomado de: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/es/index.html>
- ³⁵ Coltran R, Kumar V, Robbins S, Collins T. *Robbins: Patología Estructural y Funcional* España 6ª ed. McGraw Hill Interamericana 1999
- ³⁶ Harrison T, Fauci A, Braunwald E, Kasper D. *Principios de Medicina Interna* España 15ª edición Mc Graw Hill Interamericana 2001 pags. 664-666, 862, 2603, 2604, 2611-2618
- ³⁷ Tomado de: <http://www.minsa.gob.pe/portalbiblioteca2/biblio/plm/PLM/producto/40342.htm>
- ³⁸ Escobar E, López J, Marques M, Chimenos E. Osteonecrosis de los maxilares asociada a bifosfonatos: revisión sistemática. *Av. Odontoestomatol* 2007;23(2):91-101
- ³⁹ Rizzoli R et al. Osteonecrosis of the jaw and bisphosphonate treatment for osteoporosis. *Bone* 2008;7(4c)
- ⁴⁰ Ficara G, Beninati F. Bisphosphonate-related Osteonecrosis of the Jaws: An Update on Clinical, Pathological and Management Aspects. *Head and Neck Pathol* 2007;1:132-140
- ⁴¹ Ruggiero S. Guidelines for the diagnosis of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ). *Clinical Cases in Mineral and Bone Metabolism* 2007; 4(1):37-42
- ⁴² American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons Position Paper on Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws—2009 Update. *J Oral Maxillofac Surg* 2009
- ⁴³ Cardona F, Bagan J, Sainz E. Osteonecrosis de los maxilares por bisfosfonatos. Actualización y puesta al día. *An Sist Sanit Navar* 2009;32(3):423-437
- ⁴⁴ Bagan J. Osteonecrosis de los maxilares por bifosfonatos 1ª edición España 2008 Cap. 5 pags. 41-51
- ⁴⁵ Marx R, Cillo J, Ulloa J. Oral bisphosphonate-induced Osteonecrosis: Risk Factors, Prediction of Risk Using Serum CTX testing, prevention, and treatment. *J Oral Maxillofac Surg* 2007; 65:2397-2410