



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO**



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

**LOS BIFOSFONATOS Y SU IMPLICACIÓN EN EL
TRATAMIENTO ODONTOLÓGICO.**

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:

IVETTE PÉREZ VERA

TUTOR: C.D. SERGIO SÁNCHEZ GARCÍA



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.

Agradecimientos

Quisiera darle gracias a Dios, por cada paso que doy, por fortalecer mi corazón e iluminar mi mente y por haber puesto en mi camino a aquellas personas que han sido mi soporte y compañía durante toda esta etapa de mi vida.

Le doy gracias a mi familia Mamá, Tía Lulu, mi Abue y mis hermanos Daniela y Jesus, ya que han sido un apoyo para mí, todos han participando durante mi carrera ayudándome cada uno en diferentes aspectos con paciencia, consejos, motivación, y animo siendo mis pacientes, demostrándome confianza, y sobre todo el cariño que me brindan.

A mis amigas Mony, Bety, Gaby, Vero, Tatis que han sido mis compañeras durante todos estos años, que junto a mí han amado y sufrido la carrera, han trabajado y divertido, por estar conmigo en cada momento y darme los mejores ánimos para superar todas las adversidades, ayudándome a disfrutar al máximo esta etapa de mi vida. A ti que compartiste estos años conmigo dándome recuerdos, consejos, alegrías y más durante esta etapa que finaliza.

Son muchas las personas que han formado parte de mi vida profesional familia, tíos, primos, compañeros de clase, de trabajo, amigos, pacientes, a las que me encantaría agradecerle su compañía en los momentos más difíciles de mi vida algunas están aquí conmigo, otras en mis recuerdos, sin importar en donde estén quiero darles las gracias por formar parte de mí, por todo lo que me han brindado y todas sus bendiciones.

Quisiera agradecer al doctor Sergio Sánchez y a Ángel Cárdenas quienes me ayudaron a realizar este trabajo el cual sin su tiempo y dedicación otorgados no me hubiera sentido apoyada y segura para concluir esta tesina.

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN	1
PROPÓSITO	2
OBJETIVO	2
1.REMODELACIÓN ÓSEA	3
1.1.Osteoblasto	4
1.2.Osteocito	5
1.3Osteoclasto	6
2.BIFOSFONATOS	7
2.1. HISTORIA	7
2.2.QUÍMICA DE LOS BIFOSFONATOS	9
2.3 CLASIFICACIÓN DE LOS BIFOSFONATOS	11
2.3.1 Generación	11
2.3.2 Estructura química	12
2.3.3. Vía de administración	12
2.3.4. Potencia	13
2.4 MECANISMOS DE ACCIÓN	14
2.4.1. Bifosfonatos no nitrogenados	16
2.4.2. Bifosfonatos nitrogenados o aminobifosfonatos	16
2.5. VÍAS DE ADMINISTRACIÓN	17
2.5.1. Administración vía Oral	18
2.5.2. Administración vía Intravenosa	19
2.6. INDICACIONES TERAPÉUTICAS	20
2.6.1. Enfermedad Paget	21
2.6.2. Osteoporosis	21
2.6.3. Metástasis óseas e Hipercalcemia maligna	22
2.6.4. Mieloma múltiple	23
2.6.5. Cáncer de mama y próstata	23
2.7 USO MÉDICO APROBADO PARA CADA BIFOSFONATO	24

2.8 CONTRAINDICACIONES	25
2.9.EFECTOS ADVERSOS	25
2.9.1. Bifosfonatos orales	26
2.9.2. Bifosfonatos intravenosos	26
2.9.3. Efectos adversos en cavidad oral	27
3. OSTEONECROSIS MANDIBULAR (ONM)	28
3.1. FISIOPATOLOGÍA	28
3.1.1. Inhibición de la remodelación ósea	29
3.1.2. Angiogénesis	29
3.1.3. Infección	30
3.2. CLASIFICACIÓN DE LA ONM	31
3.3. FACTORES DE RIESGO	33
3.3.1 Relacionados con la droga	33
3.3.2. Factores locales	34
3.3.3. Factores demográficos y sistémicos	36
3.4. CRITERIOS DE DIAGNOSTICO	36
3.4.1. Pruebas complementarias de diagnóstico de ONM	37
3.4.1.1.Marcadores bioquímicos de remodelado óseo	39
3.5. TRATAMIENTO PARA PACIENTES CON ONM	40
3.5.1. Tratamiento dental previo al tratamiento con bifosfonatos	40
3.5.2. Tratamiento dental recomendado para los pacientes que actualmente reciben tratamiento con bifosfonatos	42
3.6. RECOMENDACIONES DENTALES	45
CONCLUSIONES	49
REFERENCIAS	50



INTRODUCCIÓN

Los seres humanos debido a los efectos de la edad, pueden tener alteraciones sistémicas, y en ocasiones desarrollar patologías óseas que afectan la función normal de los huesos; para prevenir y tratar dichas alteraciones óseas los laboratorios farmacéuticos han desarrollado un grupo de medicamentos conocidos como bifosfonatos.

Estos tienen como acción primordial inhibir la resorción ósea por lo que con ayuda de analgésicos y otras medidas terapéuticas controlan el dolor óseo, así como riesgo de fracturas en padecimientos tales como la osteoporosis y la enfermedad de Paget. Disminuyen el riesgo de nuevas metástasis óseas en enfermedades como cáncer de mama, entre otras.

Los bifosfonatos son bien tolerados si estos son administrados correctamente, se ha documentado diferentes efectos adversos y complicaciones asociados a su uso, tipo y tiempo de administración del fármaco.

La Osteonecrosis Mandibular (ONM) es uno de los efectos adversos más mencionados en la literatura en pacientes bajo tratamiento de bifosfonatos, ya que esta puede ocurrir espontáneamente o después de un traumatismo dentario, extracción dental, enfermedad periodontal, por lo que es necesario enfatizar a los pacientes la importancia del cuidado de la salud oral para reducir dicho riesgo.



PROPÓSITO

Desarrollar y analizar la implicación del tratamiento por bifosfonatos en el tratamiento odontológico.

OBJETIVO

Conocer la implicación que existe entre pacientes que son o serán sometidos a tratamiento por bifosfonatos en el tratamiento odontológico.

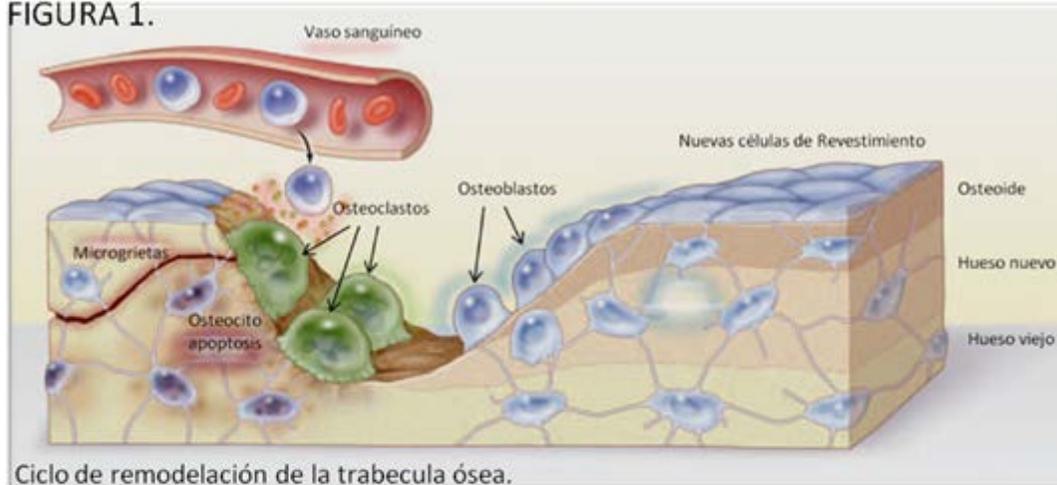


1. REMODELACIÓN ÓSEA

El hueso es un tejido mineralizado muy vascularizado, innervado, dinámico en constante formación y reabsorción. 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.

La remodelación ósea consiste en la reabsorción de una cantidad determinada de hueso llevada a cabo por los osteoclastos, así como la formación de la matriz osteoide por los osteoblastos y su posterior mineralización. Este fenómeno tiene lugar en pequeñas áreas de la cortical o de la superficie trabecular, llamadas “unidades básicas de remodelado óseo”. Siendo este un proceso continuo y dinámico que normalmente implica la interacción coordinada entre los tres tipos de células: los osteoclastos encargados de la resorción ósea, los osteoblastos formadores de hueso, y osteocitos, que actúan como mecanismo de transducción en el hueso (Figura 1).¹ Permitiendo la renovación de un 5-15 % del hueso total al año en condiciones normales.

FIGURA 1.



Ciclo de remodelación de la trabecula ósea.

Las microgrietas cortan canaliculos, lo que provoca la apoptosis de osteocitos. Las células de revestimiento y osteocitos liberan factores locales que atraen a las células de la sangre y la médula ósea al compartimento de remodelación donde se produce la osteoclastogénesis. Los osteoclastos reabsorben la matriz, las microgrietas y luego grupos sucesivos de los osteoblastos depositan nuevo hueso laminar. Los osteoblastos que se encuentran atrapados en la matriz son convertidos en osteocitos. otros mueren o forman nuevos. Seeman E, et al. N Engl J Med 2006; 354:2250-2261 ¹

1.1 Osteoblasto.

Los osteoblastos son células que 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. En estas células la conexión intercelular es la Conexina.



Los osteoblastos sintetizan la matriz orgánica o sustancia osteoide y expresan una enzima característica la fosfatasa alcalina (ALP), que permite la mineralización. 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 y sintetizan factores de crecimiento.

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 (15 %).

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). 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. 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. Constituyen el estadio final desde la línea osteoblástica y son incapaces de renovarse.

1.3.Osteoclasto.

Son las células encargadas de la reabsorción. Contienen fosfatasa ácida tartrato resistente (TRAP), que permite la desfosforilación de las proteínas, cuya actividad es aprovechada para su identificación. Además tienen receptores para calcitonina.

Los osteoclastos 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.

Tanto por efectos de la edad, como por alteraciones en las condiciones sistémicas del individuo (alteraciones hormonales, genéticas, vasculares, nutricionales, neoplasias, entre otras), se pueden desarrollar patologías óseas como osteoporosis, osteogénesis imperfecta, enfermedad de Paget, mieloma múltiple, osteopetrosis, metástasis ósea que afectan la función normal de este, dando como resultado fracturas ante presiones mínimas.²



2. BIFOSFONATOS

En función de prevenir y tratar las manifestaciones óseas patológicas como osteoporosis, mieloma múltiple, enfermedad de Paget, metástasis óseas entre otras, los laboratorios farmacéuticos han desarrollado un grupo de medicamentos conocidos como bifosfonatos.²

Los bifosfonatos son análogos de los pirofosfatos inorgánicos, con una gran afinidad por los cristales de hidroxiapatita y actúan como potentes inhibidores de la actividad osteoclástica, provocando la apoptosis de los osteoclastos e inhibiendo así la resorción ósea.³ Debido a que se incorporan en el esqueleto sin degradarse, son notablemente drogas persistentes con una vida media estimada de 12 años.⁴ Por lo tanto, deben ser considerados como fármacos anti-catabólicos en contraste con los agentes anabólicos formadores de hueso.⁵

2.1. HISTORIA

Mientras que su uso medicinal ha sido relativamente reciente, los bifosfonatos se sintetizaron por primera vez hace un poco más de un siglo.⁶

Fueron probablemente descubiertos por Theodor Salzer en el año de 1894, pero algunos otros textos le adjudican dicho crédito a Von Baeyer y Hoffman en el año de 1897.^{6, 7} Su uso era industrial (sobre todo en la industria textil, fertilizantes y petróleo), y debido a su propiedad de inhibir la precipitación de carbonato cálcico, eran empleados como preventivos anti-sedimentación.⁸



Fleisch y colaboradores en el año de 1865 encontraron en un estudio que el pirofosfato inorgánico, el cual es un subproducto de varios procesos fisiológicos (por ejemplo, la síntesis de aminoacil-tRNA), podría prevenir la calcificación mediante la unión a la hidroxiapatita y la inhibición de su disolución. Los autores reconocieron el potencial de este descubrimiento en enfermedades de los huesos. Mientras los pirofosfatos no lograron influir en la resorción ósea debido a la hidrólisis rápida, más tarde se descubrió que los bifosfonatos, que son análogos no hidrolizables de pirofosfato, inhiben la resorción ósea, y tuvo un efecto *in vivo*.⁷

Sin embargo, comercialmente estos compuestos fueron considerados hasta 1960, cuando Blazer y Worms reportaron su uso para soluciones detergentes como agentes de complejo de calcio y de magnesio.⁴

A principios de 1960, la comercialización de los bifosfonatos, por Procter & Gamble fue para eliminación del cálculo dental, las soluciones de este material fueron probadas en pulido de esmalte dental.⁶

El mismo año, Fleisch y colaboradores investigaban las propiedades de los bifosfonatos y su función en la miositis osificante progresiva con etidronato.⁷ Es así, como se introdujo el primer bifosfonato en el mercado con fines terapéuticos, el etidronato es un potente antiminerizante usado para el tratamiento de las calcificaciones hipertróficas y para limitar el exceso de producción ósea en la enfermedad de Paget. En la actualidad se conoce que disminuye los niveles de calcio sérico, evitando la liberación de la proteína morfogenética y factores de crecimiento.



En 1969, se publicó por primera vez sobre la acción de los bifosfonatos en hueso en la revista Science and Nature.⁹

En 1969 la revista Lancet publicó el uso de un bifosfonatos por primera vez en un ser humano, el cual se utilizó en un niño con miositis osificante progresiva, actualmente conocido como Fibrodisplasia Osificante Progresiva (FOP). Veinte años más tarde estos elementos fueron utilizados en las drogas para disfunciones óseas.¹⁰ Hoy en día, los bifosfonatos son una clase de compuestos ampliamente utilizados para el tratamiento de una variedad de enfermedades de los huesos.⁶

Berenson en 1998, observó que el uso de pamidronato mejoraba la supervivencia y disminuía las complicaciones óseas. Este y otros estudios llevaron a propugnar el uso de estas drogas de forma indefinida.⁹

En el año 2003, se mencionó por primera vez la relación existente entre el bifosfonatos y la Osteonecrosis Mandibular (ONM). Desde entonces se han reportado numerosos casos que describen este cuadro clínico que acomete a los maxilares.⁹

2.2. QUÍMICA DE LOS BIFOSFONATOS

Los bifosfonatos son análogos sintéticos de pirofosfato, el cual es un inhibidor de la formación y agregación de los cristales de fosfato cálcico,¹¹ de igual forma es un modulador de mineralización de origen natural que se encuentra en el plasma, orina, y hueso.¹²



A diferencia de los pirofosfatos (P-O-P), los bifosfonatos se caracterizan por presentar en su composición química dos átomos de fósforo unidos a un átomo de carbono (P-C-P),^{3,12} además de poseer dos grupos radicales en sus moléculas R1y R2, las cuales están unidas al átomo de carbono (Figura 2). La presencia de estos grupos R permiten la introducción de numerosas sustituciones que conducen a la síntesis de un gran número de compuestos con diferentes propiedades, lo que hace que cada bifosfonato tenga sus propias características químicas, físicas y biológicas, lo que implica, que sea difícil extrapolar los resultados de sus acciones de un compuesto a los otros.

Los grupos químicos en la posición R1 determinan la afinidad por el mineral óseo y los de la posición R2 la potencia de la acción antireabsortiva.^{1, 13}

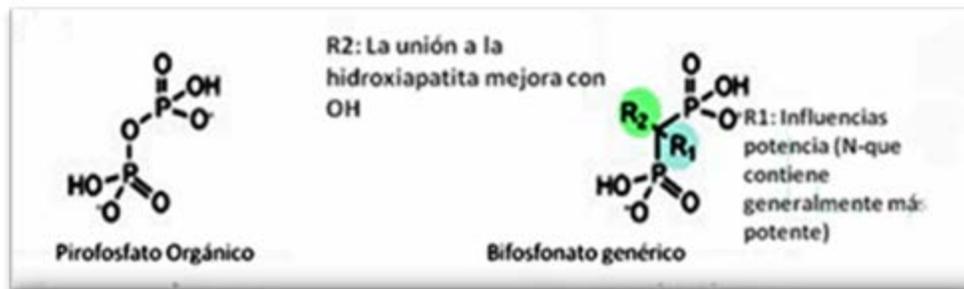


Figura 2 . Estructura química de los bifosfonatos. Radical R1 determina la afinidad por el mineral óseo y R2 la potencia de acción.

Giger EV, et al. JControl Release. 2013 Apr 28;167 (2):175-88⁷

Esta estructura les confiere una resistencia a la hidrólisis enzimática y le permite fijarse con gran avidez a la superficie de los cristales de hidroxapatita con una rápida y eficiente unión del fármaco a la superficie mineral ósea. Su acción primordial consiste en inhibir la resorción ósea mediante la supresión de la actividad de los osteoclastos. Durante la



resorción ósea, los bifosfonatos son internalizados por los osteoclastos, en los que median sus efectos antirresortivos.^{9, 12}

2.3. CLASIFICACIÓN DE LOS BIFOSFONATOS

Los bifosfonatos son muy diferentes entre sí, por esta razón tienen diferentes tipos de clasificación tanto en generación (Tabla1) como en su vía de administración, sus propiedades farmacocinéticas y potencias (Tabla 2).¹⁴ Por lo cual su clasificación será:

Generación: ^{14, 15}

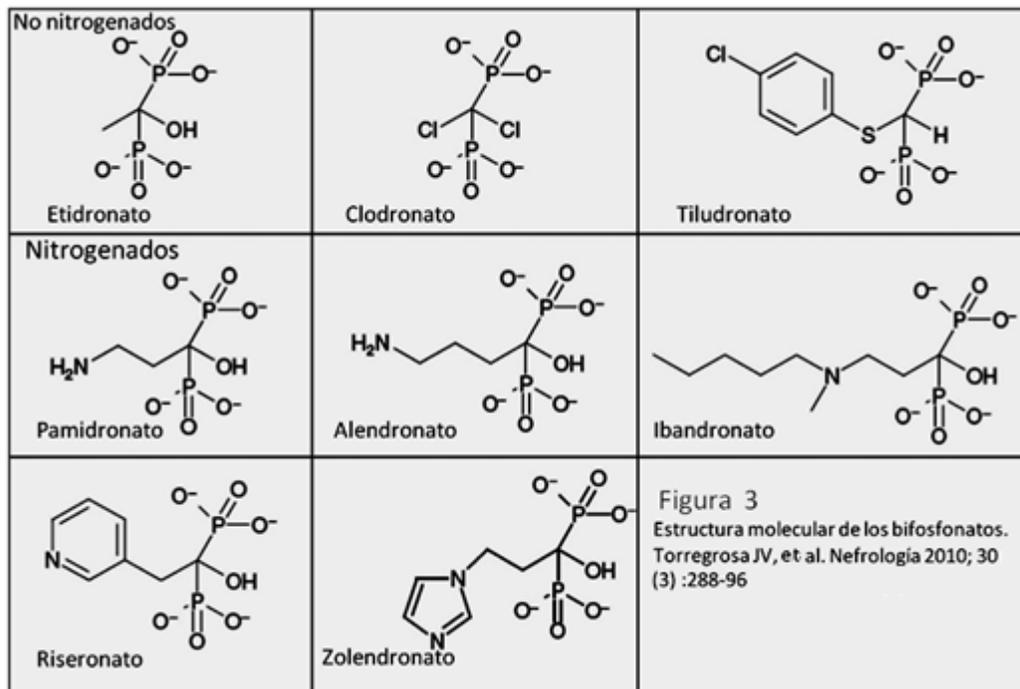
Tabla1. Clasificación de los bifosfonatos.

Generación	Bifosfonato
Primera	Etidronato
	Clodronato
Segunda	Tiludronato
	Pamidronato
	Alendronato
Tercera	Risedronato
	Ibandronato
	Zoledronato



2.3.1. Estructura química:(Figura 3) ^{12, 16}

- Bifosfonatos no nitrogenado
- Bifosfonatos nitrogenados



2.3.2. Vía de administración:

- Vía oral (V.O.)
- Vía intravenosa (V.I.)



2.3.3. Potencia

La potencia de los bifosfonatos hace referencia a su capacidad de evitar la reabsorción ósea, es decir, cuanto más potente es un bifosfonato, menos reabsorción ósea fisiológica se produce.¹⁷

Teóricamente, a mayor potencia del fármaco, las dosis y frecuencia de administración deben ser menores, aunque se incrementa el riesgo de acúmulo, la probable toxicidad y efectos secundarios.¹⁸

Tabla 2. Potencia, vías de administración y contenido de nitrógeno de los bifosfonatos.¹⁷

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

I.V.: Administración Intravenosa

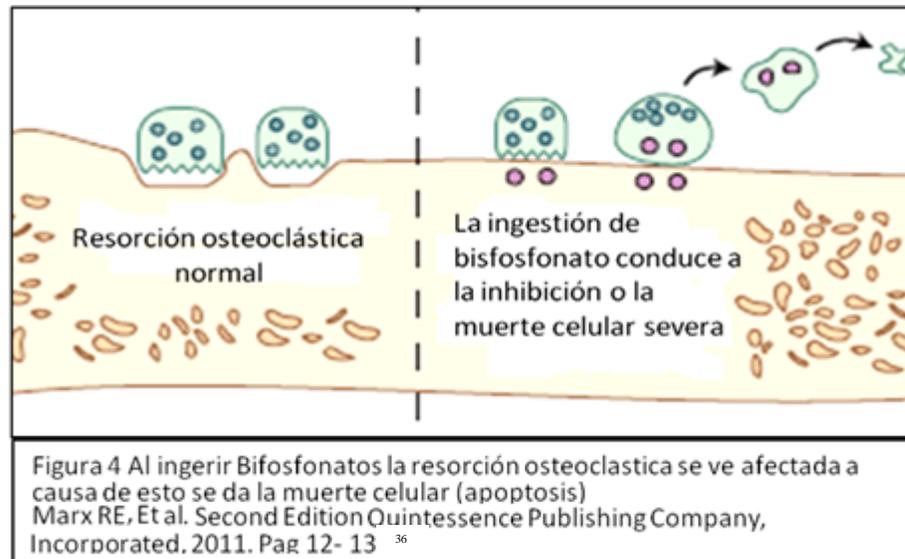


2.4. MECANISMOS DE ACCIÓN

Los bifosfonatos son potentes inhibidores de la actividad osteoclástica en el tejido óseo.¹⁹ Cuando comienza, el proceso de reabsorción del hueso que está impregnado de bifosfonato, éste es liberado y captado por el osteoclasto, deteriorando su capacidad de formar el borde en cepillo, de adherirse a la superficie del hueso y de producir los protones y enzimas lisosómicas necesarios para continuar la resorción ósea.²

El mecanismo de acción de los bifosfonatos tiene lugar a tres niveles:

- A nivel molecular: los bifosfonatos se incorporan a la célula como análogos no hidrosolubles del ATP, e inhiben los enzimas intracelulares ATP-dependientes.
- A nivel celular: a consecuencia de lo anterior, producen inhibición de la actividad osteoclástica, del reclutamiento de osteoclastos, y de la adhesión de los osteoclastos a la matriz ósea dando lugar a un acortamiento de la vida media del osteoclasto, con una apoptosis precoz (Figura 4).
- Indirectamente: actúan sobre las células que regulan la función del osteoclasto, fundamentalmente sobre el osteoblasto, que aumenta su síntesis, su diferenciación y la producción del factor inhibidor de los osteoclastos.¹¹



Los bifosfonatos al mismo tiempo, disminuyen la actividad reabsortiva de los osteoclastos, promoviendo su apoptosis, evitando su formación a partir de precursores hematopoyéticos o afectando a los osteoblastos.¹⁹ Poseen un efecto antiangiogénico, convirtiendo en avascular el tejido óseo; la falta de nuevos vasos reduce el flujo sanguíneo, induciendo apoptosis de las células óseas. También se inhibe la formación de cristales de fosfato de calcio, haciendo que se produzcan microfracturas de la matriz mineralizada ya muy vieja.²²

Esto produce un mayor incremento en la masa ósea mientras es eliminada una cantidad más pequeña de lo normal de hueso viejo.²⁰ Además se depositan con rapidez en las primeras 24 a 48 horas, mientras tanto su vida media en el plasma es de aproximadamente 1 a 2 horas,¹⁸ y al no ser



metabolizados, la concentración ósea se mantiene elevada durante periodos prolongados (años),^{5,21} ya que se fija a la matriz ósea.¹¹

La absorción intestinal es baja, se excretan a través de los riñones sin alteración metabólica, y tienen una alta afinidad por los cristales de hidroxiapatita.⁴

Es importante mencionar los diferentes efectos de los bifosfonatos en cuanto a la supresión de la remodelación, ya que es distinta en los diferentes huesos del cuerpo.³

Su mecanismo de acción dependerá de su estructura química siendo esto en:

2.4.1. Bifosfonatos no nitrógenados

Inhiben la resorción ósea mediante la generación de un análogo tóxico (no hidrolizable de adenosina trifosfato (ATP) que interfiere con la función mitocondrial, inhibiendo la función de los osteoclastos e induce la apoptosis de los osteoclastos.^{5, 13}

2.4.2. Bifosfonatos nitrógenados, o aminobifosfonatos

Este tipo de bifosfonatos inhiben la farnesil difosfato sintetasa (FPPS), un escalón distal en la vía de la síntesis de colesterol. Su inhibición suprime el proceso de la proteína geranil geranilación que es esencial para los procesos celulares básicos necesarios para la actividad osteoclástica. Tienen un efecto directo sobre los osteoclastos al interferir en la vía metabólica intracelular,



induciendo la apoptosis de los osteoclastos. Habría que decir también que hay un efecto sobre otras células óseas, al impedir la formación de osteoclastos mediante la regulación de sus precursores, y al inhibir la reabsorción ósea vía osteoblastos al estimularlos para que produzcan un factor inhibidor de los osteoclastos.¹³ Como resultado, se inhibe el reclutamiento y la diferenciación de precursores de osteoclastos, la fijación de los osteoclastos al hueso se deteriora y la activación de las unidades de remodelación ósea se reduce. A la apoptosis de osteoclastos se le puede atribuir el efecto antirresortivo.^{5, 19}

2.5 VÍAS DE ADMINISTRACIÓN

Los bifosfonatos se usan por V.O. o por medio de una infusión Intravenosa. La terapia por V.O. diaria puede administrarse en el hogar y al parecer es más conveniente que la administración intravenosa para el paciente, pero suele ser menos eficaz y puede no ser más conveniente que las infusiones mensuales. Tienen una actividad limitada en pacientes con metástasis óseas en comparación con la terapia I.V.²³

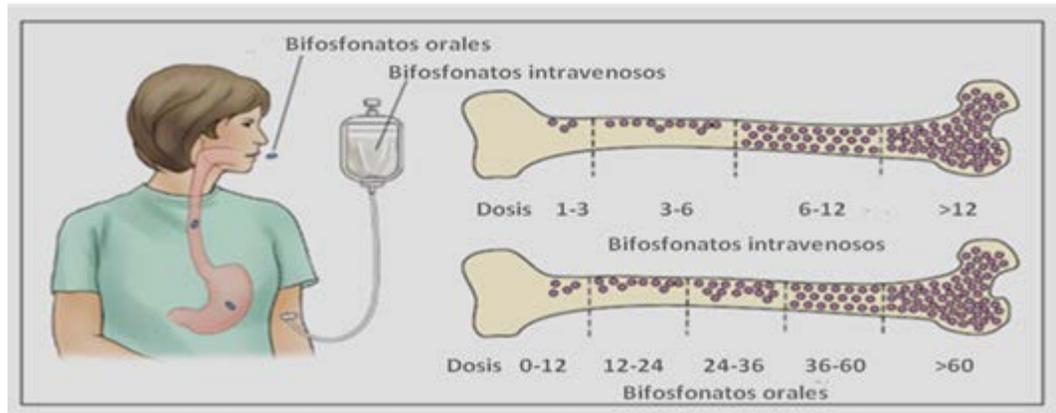


Figura 5 Numero de dosis repetidas de Bifosfonatos nitrogenados administrados via oral e intravenosa

Marx RE, Et al. Second Edition Quintessence Publishing Company Incorporated, 2011. Pag 12- 13 ³⁶

2.5.1. Administración vía Oral (V.O.)

La administración oral es idónea para tratar la osteoporosis y se utilizan con frecuencia para tratar la osteopenia así como para condiciones menos comunes, tales como la osteogénesis imperfecta y la enfermedad de huesos de la infancia (Enfermedad de Paget).²⁴

Esta administración está limitada por una pobre biodisponibilidad y toxicidad gastrointestinal. Ya que en condiciones ideales la se absorbe aproximadamente del 1 a 3% de la dosis administrada.^{5, 23} En dosis más altas, una fracción menor de los bifosfonatos está ocupada con calcio, y por lo tanto, la biodisponibilidad es mayor.¹⁸

Los bifosfonatos administrados por V.O. deben tomarse después de un ayuno prolongado (generalmente a primera hora de la mañana), sólo con



agua, seguido de 30 a 60 minutos sin alimentos para permitir la absorción adecuada, ya que la absorción se ve afectada por la ingesta de alimentos y bebidas.⁷ Por otro lado, se pueden administrar de dos a tres horas después de los alimentos solo con agua.¹⁸

Aproximadamente el 50% de la dosis absorbida, se elimina rápidamente por el riñón. El resto se distribuye principalmente en los huesos, en este paso pueden ser retenidos cuando surge la formación de hueso o liberados durante la resorción ósea. Debido a este fenómeno se cree que los bifosfonatos tienen larga vida media de eliminación del esqueleto de hasta varios años.^{7,8}

Si no se toman correctamente, los bifosfonatos orales pueden causar una alta posibilidad de efectos adversos.¹⁹ Como suprimir el recambio óseo, problemas digestivos y osteonecrosis mandibular.

2.5.2 .Administración vía Intravenosa (V.I.)

La administración I.V. se utiliza principalmente y de una forma eficaz en los tratamientos relacionados con cáncer, incluyendo la hipercalcemia maligna, metástasis óseas; como cáncer de mama, cáncer de próstata, cáncer de pulmón y lesiones de mieloma múltiple.²⁴ La infusión intravenosa de los bifosfonatos se asocia a efectos secundarios. La dosis y el tipo de infusión dependen de la función renal.¹⁹ Este tipo de administración es bien tolerada con un perfil de efectos secundarios predecible y manejable que puede incluir las respuestas de fase aguda, las fluctuaciones en los niveles de iones



de suero (calcio, magnesio, y fósforo), y elevaciones ocasionales en la creatinina sérica. Hasta un 50% de la dosis es absorbida y tomada rápidamente por el esqueleto. Las reacciones de la fase aguda que resulta en síntomas leves a moderados de tipo gripal se han reportado en aproximadamente un tercio de los pacientes principalmente después de la primera infusión. Estas reacciones se caracterizan por fiebre transitoria de bajo grado, fatiga, artralgias o mialgias, náuseas y aumento del dolor óseo. La función renal puede verse afectada por la administración intravenosa.^{5, 23}

2.6. INDICACIONES TERAPÉUTICAS

Los bifosfonatos son fármacos antirresortivos diseñados para tratar a pacientes con trastornos del metabolismo óseo. Se aplicaron por primera vez para el tratamiento de la enfermedad de Paget, posteriormente para trastornos como el mieloma múltiple y la osteoporosis, así como el cáncer óseo metastásico.²⁵

Consiguen con la ayuda de analgésicos y otras medidas terapéuticas como la radioterapia, controlar el dolor óseo, el riesgo de fracturas y disminuye el riesgo de desarrollar nuevas metástasis óseas.²¹

Los bifosfonatos orales son menos eficaces en el tratamiento de los procesos óseos asociados a enfermedades malignas, por lo que estarían principalmente indicados en el tratamiento de la osteoporosis. Por el contrario, los bifosfonatos por infusión intravenosa se indican en pacientes



con cáncer de mama metastásico, mieloma múltiple, hipercalcemia por malignidad, enfermedad de Paget y en pacientes con metástasis óseas de tumores sólidos (próstata, mama).¹⁹

2.6.1. Enfermedad de Paget

Es una patología crónica en la que se aumenta el recambio óseo de uno o varios huesos, que resulta en huesos agrandados y débiles. En una primera fase esta enfermedad aumenta la resorción ósea por los osteoclastos (fase osteolítica destructiva), seguida de la formación de un nuevo hueso, duro denso y menos vascularizado que el anterior (fase osteoblástica esclerótica), lo que da pie a un tejido óseo anómalo muy propenso a deformidad y fracturas. Esta enfermedad se presenta en aproximadamente el 3 % de las personas por encima de los 40 años.⁷ Los bifosfonatos están indicados para mejorar la morfología ósea y disminuir el dolor.¹⁹

2.6.2. Osteoporosis

La osteoporosis es una enfermedad esquelética caracterizada por un aumento de la porosidad y una reducción de la densidad ósea, la arquitectura del hueso deteriorado y quizás alteraciones en otros aspectos de la calidad del hueso.

Es generalmente el resultado de la pérdida de hueso que se produce después de la menopausia en las mujeres de más edad y en los hombres.



Esta pérdida de hueso es una consecuencia de hueso aumentado y desequilibrada de tal manera que la remodelación de la resorción ósea por los osteoclastos supera la formación ósea osteoblástica.⁷

Que resulta en una mayor probabilidad de fracturas, especialmente de la cadera, vértebras y el radio distal. La incidencia es mayor entre las mujeres posmenopáusicas.^{5,7}

Los bifosfonatos deben prescribirse sólo a pacientes con riesgo elevado de fractura,²⁰ el más utilizado ha sido el alendronato que está indicado para evitar la aparición de dichas patologías.¹⁹

2.6.3. Las metástasis óseas e hipercalcemia de malignidad

La hipercalcemia es una complicación metabólica que amenaza la vida con más alta ocurrencia en la fase maligna. Es el resultado de una alta liberación de calcio de los huesos debido a la mayor actividad de los osteoclastos. La activación de los osteoclastos se ha reconocido como un paso importante en la metástasis ósea, y su inhibición es una vía prometedora para el tratamiento de las metástasis óseas.⁷

Los bifosfonatos se han probado en pacientes con metástasis ósea y han demostrado la reducción de las complicaciones esqueléticas, dolor de huesos, la progresión osteolítica o fracturas, y la mejora de la calidad de vida. Además de las metástasis, hasta 30% de los pacientes con cáncer también pueden desarrollar hipercalcemia durante su enfermedad.^{19, 21}



2.6.4. Mieloma Múltiple

El mieloma múltiple también llamado enfermedad de Kahler es una enfermedad neoplásica que se caracteriza por la proliferación de células plasmáticas en la médula ósea y por la sobreproducción de inmunoglobulinas. La etiología actualmente se desconoce. Afecta principalmente a personas mayores de 50 años, aumentando la probabilidad de apariciones en personas de raza negra y con predominio en el género masculino.²⁶

En el mieloma múltiple, los bifosfonatos van a actuar reduciendo la patología ósea antagonizando la destrucción de hueso, asociada a colapsos vertebrales, fracturas y dolor óseo.¹⁹

2.6.5. Cáncer de mama y próstata

Los pacientes con cánceres avanzados, particularmente de mama y de próstata están en alto riesgo de metástasis en los huesos, lo que lleva a la resorción ósea acelerada y la morbilidad esquelética clínicamente significativa.¹⁹

En estas enfermedades, los bifosfonatos consiguen disminuir la hipercalcemia, las fracturas y aliviar el dolor, junto con el tratamiento antineoplásico habitual.²¹



2.7. USO MÉDICO APROBADO PARA CADA BIFOSFONATO (Tabla 3)

Tabla 3. Bifosfonatos vías de administración, nombre genérico, nombre comercial y uso médico aprobado.¹⁷

Vía de administración	Nombre genérico	Nombre comercial	Uso médico aprobado
I.V.	<i>Zolendronato</i>	Zometa Aclasta Reclast	Hipercalcemia de malignidad, prevención de metástasis óseas de cánceres de mama, próstata y pulmón, mieloma múltiple, osteoporosis y enfermedad de Paget.
I.V.	<i>Pamidronato</i>	Aredia Linoten Pamifos	Hipercalcemia de malignidad, prevención de metástasis óseas de cánceres de mama, próstata y pulmón, mieloma múltiple y enfermedad de Paget.
V.O./ I.V.	<i>ibandronato</i>	Boniva Bonviva	Osteoporosis.
V.O.	<i>Alendronato</i>	Fosamax Adronat Fosavance	Osteoporosis y enfermedad de Paget
V.O.	<i>Risedronato</i>	Actonel Acrel Losentra	Osteoporosis y enfermedad de Paget
V.O.	<i>Etidronate</i>	Didronel Difosfen Osteum	Enfermedad de Paget, Osificación heterotópica en lesiones de la médula espinal o el reemplazo total de cadera y osteoporosis posmenopáusica.
V.O.	<i>Tiludronato</i>	Skelid	Enfermedad de Paget.
V.O.	<i>Clodronato</i>	Bonefas	Hipercalcemia de malignidad, metastasis de cáncer de mama.



2.8. CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad conocida a los bifosfonatos o a los componentes de la fórmula, embarazo, lactancia, insuficiencia hepática o renal grave.

Los bifosfonatos están contraindicados o deben ser empleados con precaución en pacientes con alteraciones esofágicas o con trastornos que retrasen el vaciamiento esofágico, como la estenosis o la acalasia. También están contraindicados en caso de imposibilidad de permanecer en posición sentada o erguida durante el tiempo necesario tras la administración. Deben emplearse con precaución en las pacientes con otro tipo de trastornos del aparato digestivo como gastritis, duodenitis, úlcera péptica, etcétera.²⁷

Todos los bifosfonatos están contraindicados en caso de hipocalcemia y no se recomienda su empleo en insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina inferior a 30mL/min).²⁷

2.9. EFECTOS ADVERSOS

Los bifosfonatos son bien tolerados en general si se administran correctamente, no obstante, se han descrito diferentes efectos adversos y complicaciones asociadas a su uso y tipo de administración.

El uso prolongado de bifosfonatos puede suprimir el recambio óseo hasta el punto que el microdaño se acumula y persiste. El resultado es la hipodinamia del hueso con disminución de la competencia biomecánica. Aunque la función osteoblástica también se reduce durante la terapia con bifosfonatos



la continua mineralización convierte al hueso duro y frágil, con una apariencia osteopetrótica (hueso piedra) y un mayor riesgo de fractura.⁴

El dolor óseo y muscular es un efecto adverso ocasional de los bifosfonatos, posiblemente mayor con los bifosfonatos semanales en comparación con los diarios, aunque existen pocos datos comparativos. El daño renal es una preocupación con los bifosfonatos intravenosos, y se ha descrito en pocos casos con bifosfonatos orales. La hepatotoxicidad es poco frecuente; la mayoría de los casos se ha reportado en pacientes con enfermedad hepática preexistente.²⁰

2.9.1. Bifosfonatos orales

En el caso de los bifosfonatos orales, los efectos secundarios digestivos son los más frecuentemente descritos: erosiones, úlceras gástricas, esofagitis, mucositis, náuseas, vómito, diarrea, y pueden agravar los efectos secundarios de la terapia contra el cáncer.¹⁹

2.9.2. Bifosfonatos intravenosos

Los efectos secundarios son similares a los de los orales, se han descrito algún caso de flebitis (18%). Además, se ha descrito febrícula transitoria y escalofríos (10-41%) y síndrome pseudogripal (20%) en los dos primeros días.¹⁹

Se han referido casos de hipocalcemia severa habitualmente asintomática, tras altas dosis de bifosfonatos en pacientes con hipoparatiroidismo, deficiencia de vitamina D, enfermedad celiaca y metástasis óseas.²⁰ Hay que tener cuidado cuando se administran bifosfonatos intravenosos en grandes



cantidades, ya que se ha descrito que su inyección rápida puede provocar una insuficiencia renal, al formar una fase sólida en la sangre, que se retiene en el riñón.¹⁹

2.9.3. Efecto adverso en cavidad oral

En la historia clínica, cuando se menciona la constante utilización de alguno de estos fármacos, constituye un punto de partida de todas las medidas de diagnóstico y profilaxis de la osteonecrosis de los maxilares que se relaciona con el empleo de bifosfonatos. A principios del 2004 se reportaron en la literatura científica los primeros casos que evidenciaban una asociación entre la administración de bifosfonatos y la osteonecrosis mandibular (ONM).²⁸

Razón por la cual se considera a la osteonecrosis de los maxilares, como una patología ósea de etiología multifactorial que amerita un diagnóstico, prevención y tratamiento precoz, con análisis de todos los factores de riesgo que intervienen en su aparición y evolución.³

Los oncólogos y los dentistas deben ser ampliamente alertados sobre esta posible complicación de los pacientes que toman bifosfonatos y teniendo en cuenta los procedimientos dentales electivos para poder ser asesorados adecuadamente. Ya que la valoración clínica del médico debe guiar el plan de manejo de cada paciente en función de la evaluación beneficio/riesgo individual.¹⁵



3. OSTEONECROSIS MANDIBULAR (ONM)

La osteonecrosis mandibular (ONM) se define como la presencia de hueso expuesto en la mandíbula o el maxilar, por lo menos 8 semanas, sin antecedentes de radioterapia en la cabeza o en el cuello. Mientras que el hueso necrótico expuesto es el sello distintivo de la enfermedad, la presentación clínica es variable, con pacientes que informaron dolor, la hinchazón, la inflamación y la formación de abscesos.²⁹

Los resultados de la evaluación radiográfica pueden ser negativas en los casos iniciales. Aunque algunos investigadores han observado cambios sutiles, como el ensanchamiento del ligamento periodontal, estos hallazgos son indistinguibles de la infección periodontal crónica, un factor predisponente para la osteonecrosis.³⁰

3.1. FISIOPATOLOGÍA

Aunque la patogenia de la ONM no se entiende del todo, sigue siendo un posible efecto adverso de los pacientes sometidos a tratamientos para el cáncer, así como la osteoporosis. Desde 2003, los bifosfonatos se han implicado en gran medida en esta complicación oral.^{4,29}

Algunos bifosfonatos experimentan retención muy prolongada en el esqueleto y ejercen sus efectos a largo plazo.



Los tres mecanismos de la patogenia propuestos incluyen: inhibición de la remodelación ósea, alteración en la angiogénesis e infección.

3.1.1. Inhibición de la remodelación ósea

Este es el mecanismo principal asociado a la ONM. Los bifosfonatos alteran de manera específica la función de los osteoclastos y reducen su número, en parte al inducir la apoptosis en ellos. Pruebas obtenidas, sugieren que los bifosfonatos que contienen nitrógeno, inhiben también la prenilación de las proteínas, que constituyen uno de los productos terminales de la vía del ácido melavolónico, teniendo como resultado final la apoptosis. La remodelación ósea en la mandibular, es mayor a los demás huesos del esqueleto, puede ser aún más alta en presencia de infección o procedimientos dentales, por lo que la reparación fisiológica de estas microlesiones que no se da al estar suprimida la remodelación ósea por el uso de bifosfonatos, dando lugar a un hueso hipodinámico.³ De manera que la mandíbula y el maxilar son los únicos huesos afectados por esta condición ya que son el soporte para los dientes, son los únicos huesos conectados al exterior y al exponerlos a la enfermedad periodontal y microtraumatismos los hace más vulnerables.¹⁵

3.1.2. Angiogénesis

La hipótesis que se ha propuesto, es la inhibición de la formación de vasos sanguíneos por los bifosfonatos, como parte responsable del desarrollo de la ONM. Se ha visto que la terapia con bifosfonatos retrasa la cicatrización de las heridas posterior a la extracción de piezas dentales, esto por la inhibición de la angiogénesis in vivo. Sin embargo, se desconoce si su efecto anti



angiogénico es por la inhibición de la vía osteoclástica o de otras células. Es importante destacar que no existe evidencia que en las regiones necróticas haya reducción de la vasculatura o del suplemento sanguíneo.³

El efecto antiangiogénico atribuido a bifosfonatos podría desempeñar un papel importante, junto con microtraumatismos y la inflamación, a la causa de los cambios isquémicos en esta área y así mismo dar lugar a la ONM.¹⁵

3.1.3. Infección

En la cavidad oral existen cientos de microorganismos, lo que evidentemente aumenta el riesgo de infección posterior a un procedimiento dental; esto aunado a que la mayoría de los pacientes con cáncer son tratados con inmunosupresores. Todos estos factores, junto con la mala higiene bucal, exponen el hueso a la flora, que se infecta produciendo dolor, inflamación, infección con supuración y finalmente, necrosis ósea. En los estudios sobre los efectos de los bifosfonatos en la células inmunes, se ha observado que pueden inhibir la activación y la proliferación de los linfocitos T, así como la supresión de varias citoquinas (IL-1 β , IL-6, TNF- α), lo cual favorece a la infección.³

Aunque la ONM puede ocurrir con cualquier tipo de bifosfonato, parece que el riesgo con el ácido zoledrónico es significativamente más alto en comparación a los demás.^{28, 30}

La prevalencia de la ONM aparentemente es de 1 a 10% en pacientes con cáncer tratadas con dosis elevadas de bifosfonatos intravenosos. En



pacientes que reciben dosis menores, por ejemplo en la enfermedad de Paget, la prevalencia parece ser menor a 1 en 60,000.³¹

La incidencia reportada con bifosfonatos intravenosos, según el tipo de enfermedad maligna, fue de 3.8% en pacientes con mieloma múltiple, 2.5% en pacientes con cáncer de mama y 2.9% en individuos con cáncer de próstata, y con el tratamiento prolongado por más de 36 meses.³¹

3.2. CLASIFICACIÓN DE LA ONM

Para dirigir las pautas de tratamiento racional y recoger datos para evaluar el pronóstico de los pacientes que han utilizado bifosfonatos ya sea V.I. o V.O, la *Asociación Americana de Cirujanos Orales y Maxilofaciales (AAOMS)* propone el uso del siguiente sistema de clasificación:

Los pacientes con riesgo: áreas no óseas necróticas aparente en los pacientes asintomáticos que han sido tratados con bifosfonatos por VO. o V.I.

Etapa 0: Los pacientes con evidencia clínica de hueso necrótico, pero que se presentan con síntomas inespecíficos o hallazgos clínicos y radiológicos, incluyendo síntomas como odontalgia sin explicación por una causa dental, dolor sordo en el hueso del cuerpo de la mandíbula que puede irradiarse a la región de la articulación temporomandibular, dolor de los senos paranasales, lo que podría estar asociada con la inflamación y engrosamiento de la pared del seno maxilar, función neurosensorial alterada.



Los hallazgos clínicos como el aflojamiento de los dientes sin explicación por enfermedad periodontal crónica, fístula periodontal / periapical que no está asociado con necrosis pulpar por caries.

Los hallazgos radiológicos son la pérdida ósea alveolar o resorción no atribuible a los cambios de la enfermedad periodontal crónica, el patrón trabecular denso, persistencia de hueso sin remodelación en los alveolos tras la exodoncia, engrosamiento de la lamina dura, disminución del espacio del ligamento periodontal y estrechamiento del canal mandibular.

Estos hallazgos no específicos, que caracterizan la etapa 0, pueden ocurrir en pacientes con una historia de la etapa 1, 2 o 3 de la enfermedad que han sanado y no tienen evidencia clínica de hueso expuesto.

Etapa 1: exposición ósea con hueso necrótico en pacientes que son asintomáticos y no tienen evidencia de infección.

Etapa 2-A: exposición ósea con hueso necrótico o bien una pequeña ulceración de la mucosa oral sin exposición de hueso necrótico, pero con síntomas. En pacientes con dolor y evidencia clínica de infección de tejidos blandos/hueso. Es controlada con tratamientos conservadores y no progresa

Etapa 2-B: exposición ósea con hueso necrótico o bien una pequeña ulceración de la mucosa oral sin exposición de hueso necrótico, pero con síntomas. En pacientes con dolor y evidencia clínica de infección de tejidos blandos/hueso. No es controlada con tratamientos conservadores y progresa a necrosis o bien los signos infecciosos derivados de ella.



Etapa 3: exposición ósea con hueso necrótico en pacientes con dolor, infección y uno o más de los siguientes hallazgos:

Hueso necrótico expuesto que se extiende más allá de la región del hueso alveolar (es decir, el borde inferior y la rama de la mandíbula, seno maxilar y malar en el maxilar).

En esta etapa puede presentarse fracturas patológicas, fístula extraoral, comunicación nasal/Oral y la osteolisis se extiende hasta el borde inferior de la mandíbula o el piso del seno.^{2, 17, 24}

3.3. FACTORES DE RIESGO

3.3.1. Relacionados con la droga

- Potencia de los bifosfonatos.²⁴ El ácido zoledrónico (Zometa®) es uno de los bifosfonatos sistémicos más empleado en la actualidad y es 850 veces más potente que pamidronato. Este último es más potente que los administrados vía oral.²¹
- La ruta de administración con mayor exposición al fármaco la I.V. que la vía oral.²⁴ Para pacientes con tratamiento I.V. menor de 1 año (3 a 9 meses) suele presentarse ONM.²⁸
- La duración del tratamiento: Una mayor duración parece estar asociada con un mayor riesgo.²⁴ Pacientes que han tomado bifosfonatos orales durante más de tres años (3 a 10 años). Los efectos de los bifosfonatos



intravenosos sobre el hueso pueden persistir incluso 10 años después de suspendido el tratamiento.²⁸

3.3.2. Factores locales

La ONM puede ocurrir espontáneamente o después de un traumatismo dentario, como la extracción dental, cirugía periapical, colocación de implantes, cirugía periodontal que implica lesión ósea y en pacientes portadores de prótesis con un posible trauma local. La mayoría de las lesiones son en la parte posterior mandibular lingual cerca de la cordillera milohioideo.^{24, 30}

Se ha encontrado que los sitios más afectados son: mandíbula (78%), maxilar superior (16%) y ambos maxilares (5%); el 52% tuvieron como antecedente la extracción dental y en 48% de ellos fue espontánea³¹. Los factores locales anatómicos incluyen torus palatinos (Figura 6), torus mandibulares exostosis óseas (Figura 7), la cresta del milohioideo y todas las estructuras óseas prominentes tienen un alto riesgo a tener ONM.

La higiene oral deficiente implica otro factor de riesgo local importante³ ya que debido a esto se pueden provocar los procesos traumáticos, inflamatorios o infecciosos a nivel dental y/o oral.²¹



LOS BIFOSFONATOS Y SU IMPLICACIÓN EN EL TRATAMIENTO ODONTOLÓGICO.



Figura 6 Osteonecrosis de Torus palatino en un paciente en tratamiento con aledronato.
Bertó Botella A, et al. Guía para el tratamiento y prevención en Endodoncia: Industria y profesiones, N°. 179, 2007, págs. 106-125



Figura 7 Se expone el hueso relacionada con la terapia zoledronato sobre un torus mandibular multilobulado.
Marx et al. J Oral Maxillofac Surg 2005.



3.3.3. Factores demográficos y sistémicos

Las personas de raza caucasica tienen mayor riesgo en comparación a la raza negra, en personas con edad entre de 56 a 71 años y consumidoras de tabaco.³¹ Así mismo que pacientes que presentan una condición sistémica como diálisis renal, niveles bajos de hemoglobina, obesidad y diabetes aumentan el riesgo de tener ONM.^{17, 24}

Otros factores de riesgo en pacientes con cáncer incluyen la propia enfermedad, quimioterapia, corticosteroides, y la infección sistémica o regional. La pancitopenia secundaria al cáncer y / o el tratamiento del cáncer aumenta el riesgo de infección y el potencial de desarrollo de la osteomielitis. Insuficiencia vascular debido a la trombosis se ha asociado mecánicamente con el desarrollo de la ONM.^{30, 32}

3.4. CRITERIOS DE DIAGNOSTICO

Al objeto de diferenciar la osteonecrosis de los maxilares en relación con bifosfonatos (OMRB) de otras patologías que cursen con exposiciones óseas y retrasos en la cicatrización de los procesos alveolares, se deben de tener en cuenta los siguientes criterios de diagnóstico e Inclusión:

- Paciente que ha recibido, está recibiendo o recibió bifosfonatos intravenosos u orales sin antecedentes previos de radioterapia en el territorio maxilofacial.^{28, 33}



- Presencia de una o varias lesiones ulceradas con exposición ósea en el maxilar superior y/o la mandíbula de más de ocho semanas de evolución (AAOMS).²⁸
- Exposición ósea que puede ser asintomática y autolimitada en su tamaño, o acompañarse de dolor, aumento en su extensión y formación de secuestros óseos.²⁸
- El hueso presenta un aspecto necrótico.³³
- Algunos casos de ONM pueden presentarse sin una exposición ósea franca, predominando el dolor de origen no filiado, con o sin pequeñas fístulas orales.²⁸
- La lesión se presenta de forma espontánea o, más frecuentemente, tras un antecedente de cirugía dento-alveolar (especialmente exodoncias).³³
- Ausencia de cicatrización durante un periodo de al menos seis semanas.³³

3.4.1. Pruebas complementarias para el diagnóstico de ONM

- Ortopantomografía. Técnica de imagen más utilizada. Puede no aportar información en estadios precoces de la ONM.
-



- Tomografía Computarizada (TC). Puede posibilitar un diagnóstico precoz, y definir la verdadera extensión de la osteonecrosis, confirmando también el estadio clínico y, por lo tanto, orientando hacia el tratamiento específico para cada caso (Figura 8).
- La Resonancia Magnética (RM) una técnica complementaria para valorar la afectación del hueso medular y partes blandas.
- Cultivos microbiológicos.²⁸
- Marcadores bioquímicos de remodelado óseo y ONM.³³

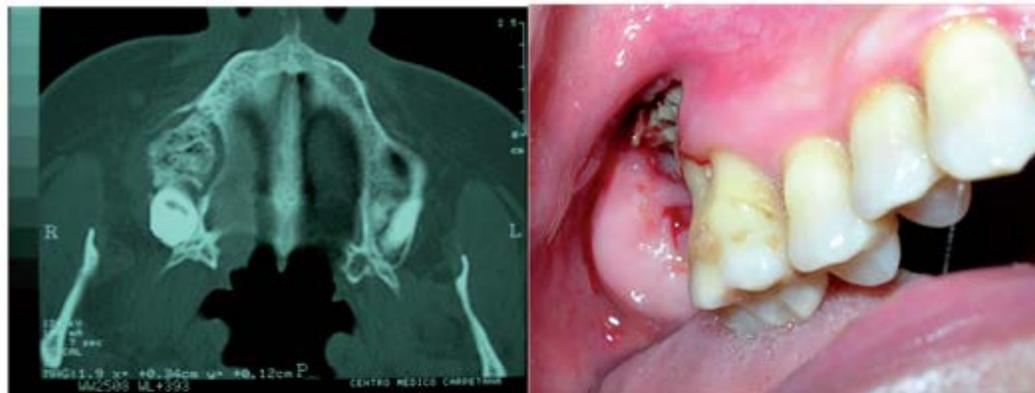


Figura 8 A) TC donde se observa una zona de secuestro óseo bien delimitada en el área maxilar superior derecha. B) Imagen clínica del mismo caso .

Junquera L, et al. Rev Esp Cir Oral y Maxilofac 2008;30,3 :145- 156



3.4.1.1. Marcador bioquímicos de remodelado óseo

En un estudio publicado por Marx y colaboradores, determinaron el marcador bioquímico de remodelado óseo “telopéptido C-terminal del colágeno de tipo I” en suero (CTX), observando que existía una correlación entre sus niveles y la duración del uso de los bifosfonatos orales, sugiriendo que un incremento en los valores de CTX séricos indicarían una recuperación del remodelado óseo, lo cual se producía cuando el bifosfonato se suspendía. Se estratificó el riesgo relativo de sufrir ONM, valores inferiores a 100 pg/ml representarían un riesgo elevado, entre 100 pg/ml y 150 pg/ml un riesgo intermedio y valores superiores a 150 pg/ml un riesgo bajo (procedimientos quirúrgicos orales), ya que se observó una curación de las lesiones bucales, ya fuese de forma espontánea o después de recibir el correspondiente tratamiento. Se ha publicado recientemente un documento de posición sobre la ONM, donde se aclaraba que los valores de CTX séricos no podían tomarse como un “patrón oro” que permitiera predecir o no el desarrollo de la ONM tras una intervención quirúrgica dental.³³

En pacientes con riesgo de ONM, es necesario descartar otras entidades clínicas más comunes, que no deben ser confundidas para obtener un buen diagnóstico. El diagnóstico diferencial incluye: osteítis alveolar, sinusitis, gingivitis/periodontitis, caries, patología periapical, trastornos de la articulación temporomandibular, tumor primario de mandíbula, metástasis tumoral y osteomielitis de mandíbula.²



3.5. TRATAMIENTO PARA PACIENTES CON ONM

Los objetivos del tratamiento para los pacientes con un diagnóstico establecido de ONM son eliminar el dolor, controlar la infección del tejido blando y duro, y minimizar la progresión o aparición de necrosis ósea.

Es muy importante el tratamiento multidisciplinario a la hora de desarrollar el plan de tratamiento, incluyendo al dentista general, oncólogo y el cirujano maxilofacial.¹¹

3.5.1. Tratamiento dental previo al tratamiento con bifosfonatos

Al paciente que se prescribe tratamiento con bifosfonatos debe ser referido a un dentista para un examen urgente. Como mínimo, el examen dental debe consistir en exámenes radiográficos y clínicos. El tratamiento dental tiene como objetivo eliminar las infecciones y prevenir la necesidad de procedimientos dentales invasivos en el futuro cercano e intermedio.^{4 34}

Esto puede incluir las extracciones dentales, cirugía periodontal, tratamiento de conducto, control de caries, restauraciones dentales y prótesis dentales. Estos pacientes no deben ser considerados como candidatos para los implantes dentales. Los dientes retenidos que están completamente cubiertos por el hueso o el tejido blando deberán quedarse así, pero los que tienen una comunicación oral se recomienda ser retirados y dar un periodo de cicatrización de 1 mes. Del mismo modo, los pequeños torus mandibulares linguales no requieren la eliminación, mientras que grandes y/o multilobulados torus mandibulares o de la línea media del paladar se



recomienda ser eliminados 1 mes antes de la iniciación de la terapia con bifosfonatos,²⁴ especialmente en pacientes con prótesis removibles.²⁸

No se requiere una cobertura antibiótica profiláctica para el cuidado dental no invasivo, pero se recomienda para cualquier procedimiento dental invasivo, la penicilina que será el fármaco de elección. Para las personas con alergia a la penicilina, la terapia de combinación usando quinolonas y metronidazol, así como eritromicina y metronidazol son buenas segundas opciones y han demostrado su eficacia en este grupo. La clindamicina sola no es recomendable debido a su falta de actividad contra *actinomyces*, *Eikenella corrodens* y especies similares que se han encontrado para colonizar frecuentemente este hueso expuesto. Como regla general, si el paciente sólo requiere cuidado no invasivo dental, tales como limpiezas dentales (profilaxis), restauraciones dentales, dentaduras, y así sucesivamente, la terapia con bifosfonatos no tiene por qué ser retrasado. Si el paciente requiere de procedimientos dentales invasivos tales como la extracción de dientes, cirugía periodontal, o terapia de conducto radicular, el inicio del tratamiento con bifosfonatos debe aplazarse durante 1 mes para que haya tiempo suficiente para la recuperación del hueso y la curación.^{9, 34}

El dentista y el especialista médico, bajo cuyo criterio se instaurará el tratamiento intravenoso de bifosfonatos, deberán informar y concienciar al paciente sobre los riesgos relacionados con la cirugía dentoalveolar una vez que se ha instaurado el tratamiento así como sobre la persistencia del riesgo de ONM durante un largo periodo de tiempo después de su aplicación.²⁸

Debe evitarse en estos pacientes la colocación de implantes osteointegrados, ya que el riesgo de producirse la osteonecrosis en la zona



de implantación es elevada.⁷ Se debe comentar con el paciente la situación actual y discutir los riesgos, beneficios y tratamientos alternativos. Las revisiones tras su colocación serán más frecuentes de lo habitual, para detectar precozmente una posible periimplantitis.²¹

3.5.2. Tratamiento dental recomendada para los pacientes que actualmente reciben tratamiento con bifosfonatos

Los bifosfonatos orales pueden causar lesiones de la mucosa oral derivados de lesionarse debido al contacto directo.⁴

Se debe enfatizar a los pacientes la importancia de mantener una higiene oral excelente para reducir el riesgo de infecciones dentales y periodontales. Las estrategias para el cuidado oral específico del paciente deben ser revisados, reforzados y modificados de acuerdo a las circunstancias clínicas existentes. Las prótesis removibles deben ser examinadas para determinar su potencial para inducir la lesión de los tejidos blandos, especialmente el tejido que recubre el hueso, y deberán ajustarse si es necesario (Figura 9). Limpiezas dentales de rutina deben realizarse con cuidado, con énfasis en evitar las lesiones de los tejidos blandos. Una vez que el régimen de terapia con bifosfonatos se ha iniciado, se recomienda un programa de vigilancia de una vez cada 4 meses.^{32, 34}



Figura 9. Imagen de hueso necrótico expuesto en el área molar mandibular tras apoyo inadecuado de una prótesis dental removible
Junquera L, et'al. Rev Esp Cir Oral y Maxilofac 2008;30,3:145-156

Terapia de endodoncia (tratamiento de conducto) es preferible a la extracción ya que es menos traumático para los tejidos orales y se ha informado de que se asocia a ONM en sólo 0,8%.²⁵ Se debe considerar reducir al mínimo los procedimientos de trauma al marginal (por ejemplo, la posición de la grapa dental) y apical (por ejemplo, la longitud de la instrumentación y obturación) de los tejidos periodontales.³⁵ Puede que sea necesario para llevar a cabo la amputación coronal con la terapia de conducto radicular posterior sobre las raíces retenidas para evitar la necesidad de una extracción dental y el potencial desarrollo de la osteonecrosis. Cualquier cirugía de la mandíbula, incluyendo los implantes dentales, se debe evitar durante el tratamiento con bifosfonatos intravenosos.^{4, 9, 32}



La resección quirúrgica ha sido eficaz en la erradicación de forma variable del hueso necrótico. Podría ser difícil obtener un margen quirúrgico, debido a que toda la mandíbula ha sido expuesta a la influencia farmacológica del bifosfonato. Por lo tanto, el tratamiento quirúrgico se debe retrasar en lo posible y se reserva para aquellos pacientes en estadio 3 de la enfermedad o en aquellos casos con secuestro bien definido. Las áreas de hueso necrótico que son una fuente constante de irritación de los tejidos blandos se deben eliminar sin exposición de hueso adicional. Segmentos sueltos de secuestro óseo deben ser removidos sin necesidad de exponer el hueso no afectado.²⁴

La extracción de dientes sintomáticos dentro del hueso necrótico expuesto, debe ser considerada, ya que parece poco probable que la extracción va a exacerbar el proceso necrótico establecido. Los pacientes con ONM establecida deben evitar los procedimientos quirúrgicos electivos dentoalveolares, porque estos sitios quirúrgicos podrían dar lugar a áreas adicionales de hueso necrótico expuesto. Los pacientes sintomáticos con estadio 3 de la enfermedad pueden requerir resección y reconstrucción inmediata con una placa de reconstrucción o de un obturador.^{24, 30}

La reconstrucción inmediata con el hueso vascularizado o no vascularizado todavía se considera potencialmente problemático, porque el hueso necrótico podría estar presente en los márgenes de resección o desarrollar en el sitio receptor. La eficacia de la terapia de oxígeno hiperbárico como complemento al tratamiento quirúrgico y no quirúrgico han demostrado una cierta mejora en la cicatrización de heridas y en el dolor a largo plazo.^{17, 24}

La determinación sanguínea en ayunas del telopéptido C-terminal del colágeno tipo I (b-CTx) que rinda valores superiores a 150 pg/mL permitiría



realizar cualquier tipo de cirugía con mínimo riesgo y sin la necesidad de suspender el bifosfonato. Sin embargo, este parámetro precisa de mayor evidencia científica para confirmar su validez.²⁸

3.6. RECOMENDACIONES DENTALES

Las recomendaciones a seguir en cada una de las etapas de la ONM son:

Etapa 0: proporcionar tratamiento sintomático y de manera conservadora gestionar otros factores locales, como la caries y la enfermedad periodontal. La gestión sistémica puede incluir el uso de medicación para el dolor crónico y el control de la infección con antibióticos, cuando esté indicado.

- Etapa 1: estos pacientes se benefician del uso de enjuagues orales antimicrobianos, tales como clorhexidina 0,12%. cada 12 horas durante 15 días.²⁸ No está indicado el tratamiento quirúrgico.²⁴
- Etapa 2: estos pacientes se benefician del uso de enjuagues orales antimicrobianos de clorhexidina al 0,12% o al 0,2% cada 12 horas durante 15 días y combinados con terapia de antibióticos.²⁸ Se ha planteado la hipótesis de que la patogénesis de ONM podría estar relacionado con factores que influyen negativamente en la remodelación ósea. Además, OMN no es debido a una etiología infecciosa primaria. La mayoría de los microbios han sido aislados sensibles a la penicilina grupo de antibióticos. Las quinolonas, metronidazol, clindamicina, doxiciclina y la eritromicina se han utilizado con éxito en los pacientes alérgicos a la penicilina.²⁴



La primera indicación es: Amoxicilina/ácido clavulánico 2.000/125 mg. cada 12 horas, durante 15 días. En los protocolos de Estados Unidos de America: Penicilina VK 500 mgrs. cada 8 horas. Pacientes alérgicos a Penicilina: Levofloxacino 500 mgrs. Cada 24 horas, durante 15 días. Alternativa: Azitromicina.²⁸

Cultivos microbianos también deben ser analizados para la presencia de *Actinomyces* especies de bacterias. Si se aísla este microbio, el régimen de antibióticos debe ajustarse en consecuencia. En algunos casos refractarios, los pacientes pueden requerir un tratamiento antibiótico combinado, el mantenimiento de antibióticos a largo plazo, o un curso de la terapia con antibióticos intravenosos.

- Etapa 3: estos pacientes se benefician con desbridamiento, incluyendo la resección, combinada con terapia de antibióticos, que podría ofrecer una paliación a largo plazo, con la resolución de la infección aguda y el dolor.^{17, 24}

Se recomienda bajo anestesia local, si fuera posible, eliminar el secuestro óseo incluyendo, si precisara, la exodoncia de los dientes involucrados, irrigación del lecho quirúrgico con clorhexidina 0,12% y cierre del defecto con material reabsorbible.

- Evolución favorable: suspender la antibioterapia oral y los antiinflamatorios. Mantener los enjuagues con clorhexidina 0,12%. Aplicar rigurosamente las normas de prevención sobre los dientes remanentes.



- Evolución desfavorable: (incremento en la exposición, dolor intenso, signos de infección): Programar nueva cirugía, igualmente conservadora bajo anestesia local.
- En circunstancias graves con fracaso de todas las medidas previas pueden plantearse situaciones complejas en las que puede proponerse cirugía alternativa, siempre lo más conservadora posible:
 - Fractura patológica: legrado tejido óseo necrótico y placa de reconstrucción (evitar injertos)
 - ONM hasta borde inferior: resección en bloque y placa de reconstrucción (evitar injertos)
 - Fístula extraoral: desbridamiento eliminando áreas de ONM que produzcan irritación mucosa.²⁸

La discontinuación de los bifosfonatos es controversial; en el caso de los bifosfonatos intravenosos, su discontinuación no ofrece beneficios a corto plazo, sin embargo si la condición sistémica lo permite, a largo plazo su discontinuación puede ayudar a estabilizar los sitios de ONM, reduciendo el riesgo de desarrollar nuevos sitios y reduciendo también los síntomas. A pesar de esto, las decisiones de mantener o suspender la terapia, estarán basadas en el criterio médico del oncólogo, ya que actualmente no hay una recomendación definitiva.



LOS BIFOSFONATOS Y SU IMPLICACIÓN EN EL TRATAMIENTO ODONTOLÓGICO.



En el caso de los bifosfonatos orales, su discontinuación ha sido asociada a la mejora clínica de la ONM, además la discontinuación por 6 a 12 meses, puede resultar en el secuestro espontáneo y la resolución posterior a la desbridación quirúrgica; sin embargo, la decisión será tomada en base al criterio médico.²



CONCLUSIONES

Los bifosfonatos son fármacos de gran utilidad en el diagnóstico y tratamiento de ciertas enfermedades metabólicas óseas. El conocimiento de la relación de los bifosfonatos en los tejidos bucales es fundamental.

La utilización de los bifosfonatos pueden causar efectos adversos a nivel bucal, por lo que el medico tratante debe trabajar estrechamente con el cirujano dentista con la finalidad de dar tratamiento a los padecimientos bucales previo a la implementación del tratamiento con este tipo de fármacos. De igual manera el cirujano dentista debe tener una estrecha comunicación con el medico tratante durante y posterior al tratamientos con bifosfonatos para la prevención o control de la osteonecrosis mandibular.

Las personas sometidas al tratamiento con bifosfonatos deben ser orientadas y capacitadas en el mantenimiento de una optima salud oral durante y posteriormente al tratamiento con este fármaco.



REFERENCIAS

1. Seeman E, Delmas PD. Bone quality. The material and structural basis of bone strength and fragility. *N Engl J Med.* 2006; 354:2250-2261.
2. Guillén Y, del Valle J, Martínez de Páez NA. Osteonecrosis de los maxilares inducida por Bifosfonatos. *Revista Odontológica de Los Andes.* 2009;4:43-54.
3. Molina MW, Sibaja ML Osteonecrosis de los maxilares asociados al uso de Bifosfonatos. *Rev Med Cos Cen.* 2012; 69:47-52.
4. Woo SB, Hellstein JW, Kalmar JR. Systematic Review: Bisphosphonates and Osteonecrosis of the Jaws. *Ann Intern Med.* 2006;144:753-761.
5. McClung M. Bisphosphonates. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2006;50:735-744.
6. Francis MD, Valent DJ. Historical perspectives on the clinical development of bisphosphonates in the treatment of bone diseases. *J Musculoskelet Neuronal Interact.* 2007;7:2-8.
7. Giger EV, Castagner B, Leroux JC. Biomedical applications of bisphosphonates. *J Control Release.* 2013;167:175-188.



8. Cakarer S, Selvi F, Keskin C. Bisphosphonates and Bone, Orthopedic Surgery.2012 [Acceso 1 de abril del 2014]Disponible en: <http://www.intechopen.com/books/orthopedicsurgery/bisphosphonates-and-bone>.
9. Jaimes M, Oliveira GR, Olate S, Albergaria, Barbosa JR. Bifosfonatos asociado a osteonecrosis de los maxilares;revisión de la literatura. Av Odontoestomato.2008;24:219-226.
10. Graham GR, Russell RG. Bisphosphonates:The first 40 years. Bone 2011;49:2-19.
11. Bertó Botella A, Miñana Gómez M, Miñana Laliga R. ONJ (Osteonecrosis de los maxilares relacionada con bitosfonatos). Guía para el tratamiento y prevención en Endodoncia. Gaceta dental: Industria y profesiones. 2007;179:106-125.
12. Green J. Bisphosphonates and the kidney. En: De Broe ME, Porter GA, Bennett WM, Deray G. (eds.). Clinical Nephrotoxins. Springer-Verlag US.2008.
13. Salom M, Vidal S, Miranda L. Bisphosphonate applications in children's orthopaedics. Rev esp cir ortop traumatol. 2011;302—311.



14. Sosa Henríquez M, Gómez de Tejada Romero MJ. Influence of the different bisphosphonates dose regimens on its tolerability. *An Med Interna*. 2006;23:596-601.
15. Sarathy AP, Bourgeois SL Jr, Goodell GG. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the Jaws and endodontic treatment: two case reports. *J Endod*. 2005;31:759-763.
16. Van Beek ER, Cohen L.H, Leroy IM, Ebetino FH, Löwik CW, Papapoulos SE. Differentiating the mechanisms of antiresorptive action of nitrogen containing bisphosphonates. *Bone*. 2003;805-811.
17. Cardona F, Bagán JV, Sáinz E, Figuerido J, Giner F, et al. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. An update. *An Sist Sanit Navar*. 2009;32:413-421.
18. Torregrosa JV, Ramos AM. El uso de bifosfonatos en crónica enfermedad renal. *Nefrología*. 2010;30:288-296.
19. Fernández NP, Fresco RE, Aguirre Urizar JM. Bisphosphonates and oral pathology I. General and preventive aspects. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2006;11:E396-400.
20. Abrahamsen B. Adverse effects of bisphosphonates. *Calcif Tissue Int*. 2010;86:421-435.



21. Del Castillo Pardo de Vera JL, García de Marcos JA, Arroyo Rodríguez S, Galdeano Arenas M, Calderón Polanco J. Osteonecrosis de los maxilares asociada al empleo de Bifosfonatos. Rev Esp Cir Oral y Maxilofac. 2007;29:295-308.

22. Prado Bernal E, Ensaldo Carrasco NY. Manejo estomatológico del paciente en terapia con bifosfonatos. Universidad Autónoma Metropolitana; Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias. Revista ADM. 2011;68:8-16.

23. Conte P, Guarneri V. Safety of Intravenous and Oral Bisphosphonates and Compliance With Dosing Regimens. Oncologist. 2004;9(suppl 4):28-37.

24. Ruggiero SL, Dodson TB, Assael LA, Landesberg R, Marx RE, et al. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. J Oral Maxillofac Surg. 2009;67(5 Suppl):2-12.

25. Hsiao A, Glickman G, He J. A Retrospective Clinical and Radiographic Study on Healing of Periradicular Lesions in Patients Taking Oral Bisphosphonates. J Endod 2009;35:1525-1528.

26. Alvarez-Cordovés MM, Mirpuri-Mirpuri PG, Pérez-Monje A. Diagnosis of multiple myeloma in primary care. Suspicion with an appropriate clinical history. Semergen. 2013;39:e21-24.



27. Coordinación de la Guía Farmacoterapéutica Interniveles de las Islas Baleares Tratamiento farmacológico de la osteoporosis primaria posmenopáusica Dirección Asistencial. Servicio de Salud de las Islas Baleares 2009
28. Junquera L, Martín-Granizo R. Diagnosis, prevention, and treatment of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw. Recommendations of the Spanish Society of Oral and Maxillofacial Surgery (SECOM). Rev Esp Cir Oral y Maxilofac.2008;30:145-156.
29. Hinchey NV , Jayaprakash V, Rossitto RA, Anders PL, Korff KC, et al. Osteonecrosis of the jaw-prevention and treatment strategies for oral health professionals.Oral Oncol.2013;49:878-886.
30. Neves I, Morais A, Magalhaes A. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws in lung cancer patients. Rev Port Pneumol. 2013;19:228-232.
31. Carranza Lira S. Osteonecrosis mandibular asociada a Bifosfonatos. Ginecol Obstet Mex. 2007;75:655-660.
32. Ruggiero S , Gralow J, Marx RE, Hoff AO, Schubert MM, et al. Practical Guidelines for the Prevention, Diagnosis, and Treatment of Osteonecrosis of the Jaw in Patients With Cancer. J Oncol Pract.2006;2:7-14.



33. Sosa Henríquez M, Gómez de Tejada Romero MJ, Bagán Sebastián JV, Díaz Curiel M, Díez Pérez A, et al. Osteonecrosis de los maxilares: Documento de consenso. Rev Osteoporos Metab Miner. 2009;1:41-51.
34. Marx RE, Sawatari Y, Fortin M, Broumand V. Bisphosphonate-Induced Exposed Bone (Osteonecrosis/Osteopetrosis) of the Jaws: Risk Factors, Recognition, Prevention, and Treatment. J Oral Maxillofac Surg. 2005;63:1567-1575.
35. Katz H. Endodontic implications of bisphosphonate – associated osteonecrosis of the jaws: a report of three cases. J Endod. 2005;31:831-834.
36. Marx RE. Oral and intravenous bisphosphonates-Induced osteonecrosis of the jaw. History, Etiology, Prevention, and Treatment Second Edition Quintessence Publishing Company, Incorporated, 2011.