



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES IZTACALA**

**OSTEONECROSIS MAXILAR RELACIONADA CON EL USO DE  
BIFOSFONATOS, UN MODELO TRASLACIONAL EN RATA**

**TESIS**

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

**CIRUJANO DENTISTA**

PRESENTA

**MORALES MATA ARISBETH**

DIRECTOR DE TESIS

**DRA. CYNTHIA GEORGINA TREJO IRIARTE**

ASESORES TITULARES

**DR. JOSÉ FRANCISCO GÓMEZ CLAVEL**

**DR. MARCO AURELIO RODRÍGUEZ MONROY**

ASESORES SUPLENTE

**C.D ANA FRANCISCA RODRÍGUEZ MONTEMAYOR**

**DRA. ANA LILIA GARCÍA HERNÁNDEZ**



Investigación realizada gracias al Programa de Apoyo a Proyectos de Investigación e Innovación Tecnológica (PAPIIT) de la UNAM IA201814. Y al programa de apoyo para titulación impartido por la dirección de la Facultad de Estudios Superiores Iztacala

LOS REYES IZTACALA, EDO. DE MÉXICO,



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.

## AGRADECIMIENTOS

A ti dios por bendecirme para llegar hasta donde he llegado, por protegerme durante todo mi camino y darme fuerzas para superar obstáculos y dificultades a lo largo de mi vida.

A mi bebe Nahomi por ser una gran compañera durante este paso y de muchos, por ser mi mayor motivación, porque me impulsas día a día para superarme y ofrecerte siempre lo mejor, sé que no es fácil, eso lo sé, pero tal vez si no estuvieras en mi vida no habría logrado tantas grandes cosas y sería desastre sin ti. Muchas gracias kikus porque sin tu ayuda, no habría logrado desarrollar con éxito, mi proyecto.

A mis padres por ser una fuente importante en mi vida que sin importar triunfos o fracasos siempre estarán conmigo, por su amor, trabajo y sacrificio porque gracias a ustedes he llegado hasta aquí y convertirme en lo que soy. Ha sido un privilegio ser su hija, son los mejores padres.

A mi hermana Jacqui por su apoyo incondicional por enseñarme a ser una excelente profesional pero sobre todo una gran madre, que a pesar de todos los obstáculos, luchas por salir adelante y no dejarse vencer, eres mi gran ejemplo de guerrera.

A mi hermana Liz y a Horacio por creer en mí, por enseñarme que los sueños se hacen realidad siempre y cuando se trabaje para ello, por su cariño comprensión y apoyo. Gracias por darme ese empujoncito que necesitaba.

A mis hermanas Joss y Alixi, porque sin importar lo cansada o fastidiada que este, ustedes siempre me alegran; con una sonrisa, una travesura, hasta una pelea.

A la Dra. Cyndia, Dr. Gómez Clavel y Dr. Marco, les agradezco por el apoyo, orientación, experiencia y comprensión que me brindaron día a día para culminar esta tesis, que parecía interminable.

A todos y cada uno de mis compañeros de LICTIT por su apoyo y por esas pláticas interminables de buenas y malas experiencia, me llevo grandes amigos pero sobre todo gracias a la Dra. Cyndhia por darme la oportunidad de esta nueva experiencia, por esos sabios consejos que siempre me han motivado, por creer en mí cuando pensaba que todo estaba perdido, este logro no fuera posible sin su ayuda me siento muy orgullosa de haber formado parte de su equipo de trabajo.

Por último pero no menos importante a Emmanuel por ser una de tantas personas que no creían en este proyecto fue mi motivación para demostrarles todo lo contrario. Pero también me has enseñado a ser una mujer fuerte, independiente, a no ponerme obstáculos, pero sobre todo, a cada día ser la mejor, para resaltar ante los demás. Gracias por que a pesar de todos los buenos y malos momentos sé que siempre estaremos juntos y cada uno de nuestros logros es para el mismo fin.. darle lo mejor a nuestra hija.

# ÍNDICE

<b>RESUMEN</b> .....	5
<b>INTRODUCCIÓN</b> .....	6
<b>GENERALIDADES DE LOS TEJIDOS</b> .....	8
- Tejido epitelial .....	8
- Tejido conectivo .....	10
- Tejido óseo .....	10
<b>CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LA MUCOSA BUCAL</b> .....	15
<b>HISTOLOGÍA DE LA MUCOSA ORAL</b> .....	16
• Epitelio de la mucosa oral .....	16
• Membrana basal de la mucosa oral.....	17
• Lámina propia o corion de la mucosa bucal.....	17
• Submucosa .....	18
<b>CLASIFICACIÓN HISTOTOPOGRÁFICA DE LA MUCOSA</b> .....	19
○ Clasificación histológica .....	19
○ Clasificación topográfica.....	20
<b>GLUCOCORTICOIDES</b> .....	21
- Mecanismo de acción.....	21
- Acciones farmacológicas .....	22
- Farmacocinética .....	23
- Efectos adversos .....	24
- Contraindicaciones.....	24
- Usos clínicos .....	25
- Farmacología clínica de los corticoides.....	25
- Glucocorticoides y Odontología .....	26
<b>BIFOSFONATOS</b> .....	27
• Mecanismo de Acción: .....	28
• Vías de Administración:.....	29
• Efectos Adversos:.....	30

OSTEONECROSIS MAXILAR RELACIONADA AL CONSUMO DE BF (BRONJ).....	32
▪ Manifestaciones clínicas: .....	32
▪ Diagnóstico diferencial .....	32
▪ Los factores de riesgo.....	33
▪ Tratamiento.....	34
▪ Protocolo odontológico en paciente.....	35
<b>JUSTIFICACIÓN</b> .....	37
<b>HIPÓTESIS</b> .....	38
<b>OBJETIVOS</b> .....	39
Objetivo general.....	39
Objetivos particulares .....	39
<b>METODOLOGÍA</b> .....	40
Material.....	40
Procedimiento pre-quirúrgico: .....	41
Procedimiento quirúrgico:.....	42
Parámetros de evaluación clínica .....	43
Procedimiento posquirúrgico:.....	43
Evaluación histopatológica.....	44
<b>RESULTADOS</b> .....	45
Resultados clínicos:.....	45
Resultados histológicos .....	47
<b>DISCUSIÓN</b> .....	52
<b>CONCLUSIONES</b> .....	59
<b>ANEXOS</b> .....	60
Técnicas histológicas (Anexo 1).....	60
Hematoxilina de harris (Anexo 2).....	62
Eosina acidificada stock (Anexo 3).....	62
Tiempos Hematoxilina-Eosina(HyE) (Anexo 4) .....	63
Paraformaldehido al 4% (Anexo 5) .....	63

EDTA ácido etilendiaminotetraacético (Anexo 6).....	63
<b>ABREVIATURAS</b> .....	65
<b>BIBLIOGRAFÍA</b> .....	66

## RESUMEN

**INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS:** Los Bifosfonatos (BF) son medicamentos que se usan comúnmente para tratar el cáncer en huesos y de mama principalmente, así como tratamiento de enfermedades en donde la resorción ósea es el componente principal de la enfermedad; tales como: la osteoporosis, el mieloma múltiple, la enfermedad de Paget, entre otras recientemente, se ha visto que algunos pacientes han desarrollado padecimientos relacionados con el consumo de estos medicamentos, siendo el más preocupante de ellos la: Osteonecrosis maxilar asociada a Bifosfonatos (Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw BRONJ). La BRONJ se define como un padecimiento en el que se observa: hueso clínicamente expuesto en la región maxilofacial durante más de 8 semanas, en un paciente que ha recibido o está recibiendo tratamiento con BF y que en la mayoría de los casos, esto sucede posterior a un tratamiento dental y que no tiene antecedentes de terapia de radiación. Un factor asociado es el tratamiento combinado de BF con dexametasona (DX); por todo lo anterior, el objetivo de la presente tesis fueron desarrollar un modelo experimental *in vivo* de BRONJ.

**MATERIAL Y MÉTODOS:** Se utilizaron veinticuatro ratas de la cepa Wistar macho que fueron asignadas a cuatro grupos (n=3) en dos tiempos de estudio: 7 y 21 días, que recibieron los siguientes tratamientos farmacológicos previos: **Grupo 01:** Ácido Zoledrónico (AZ) con dexametasona (DX) 2 y 1 semanas previo al procedimiento quirúrgico, a 7 y 21 días post cirugía (grupo 01 a 7d y Grupo 01 a 21 d) ; **Grupo 02:** se administró solo DX 2 y 1 semanas previo al procedimiento quirúrgico, a 7 y 21 días post cirugía (grupo 02 a 7d y Grupo 02 a 21 d); **Grupo 03:** se administró solo AZ 2 y 1 semanas previo al procedimiento quirúrgico, a 7 y 21 días post cirugía (grupo 03 a 7d y Grupo 03 a 21 d) y el **Grupo 04:** fue control sin tratamiento farmacológico al que se realizó la Cirugía simulada, a 7 y 21 días post cirugía (grupo 04 a 7d y Grupo 04 a 21 d). Todos los animales fueron sometidos a un procedimiento quirúrgico mínimamente invasivo con instrumental modificado para realizar una lesión, entre el 1° y 2° molar y el rafe medio, obteniendo así una lesión redonda de 1.5 mm de diámetro y con el excavador de uso dental afilado se retiró la mucosa, y se raspó el hueso hasta eliminar el periostio.

Los animales fueron sacrificados por sobre-exposición a CO<sub>2</sub>, los maxilares fueron disecados, se realizó la evaluación clínica de la zona de la lesión y el grado de exposición ósea. Posteriormente fueron fijados en paraformaldehído al 4% por 24 hrs. para realizar las técnicas histológicas correspondientes.

**RESULTADOS:** En los resultados clínicos el Grupo 03 obtuvo los parámetros más severos de desarrollo de la BRONJ, tanto a los días 7 como 21. Respecto a la evaluación histológica, en los Grupos 01 y 03 se observaron lagunas osteocitarias vacías con gran espacio de matriz extracelular entre ellas, la matriz ósea se observó avascular y con pocas células a la periferia como evidencia de la necrosis desarrollada, en ambos tiempos de estudio (7 y 21) en los Grupos 02 y 04 no hubo evidencia de necrosis, en ninguno de los tiempos de estudio.

**CONCLUSIONES:** Si existe una relación entre la BRONJ y el uso de los BF solo o en combinación con DX. Nuestro modelo animal sí reproduce la BRONJ como sucede en los pacientes humanos, sin realizar un procedimiento dental traumático.

## INTRODUCCIÓN

Los Bifosfonatos (BF) son medicamentos que se usan comúnmente para tratar el cáncer en huesos y metastásico, así como tratamiento de la osteoporosis. Aunque los BF mejoran la densidad mineral ósea, reducen el riesgo de fractura, y reducen la hipercalcemia maligna, algunos pacientes han desarrollado padecimientos relacionados con el consumo de estos medicamentos tales como, la Osteonecrosis maxilar relacionada al consumo de BF (Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw BRONJ BRONJ) (Landesberg, y otros, 2011).

La BRONJ se presenta después de la ingesta de estos medicamentos; los BF son análogos sintéticos de los pirofosfatos inorgánicos y tienen una alta afinidad por el calcio. Son potentes inhibidores de la reabsorción osteoclástica (F.J, Barrientos, 2007). La BRONJ se define como un padecimiento en el que se observa hueso clínicamente expuesto en la región maxilofacial durante más de 8 semanas, en un paciente que ha recibido o está en recibiendo tratamiento con BF y que no tiene antecedentes de terapia de radiación. (López. Jornet, 2011)

Muchas veces en los tratamientos con BF, se asocian con otros medicamentos como la DX y la talidomida, que pueden empeorar la curación de heridas. Sin embargo, algunos estudios dicen que en el contexto de exposición a BF intravenosos, estos dos medicamentos asociados parecen no aumentan el riesgo de BRONJ (Silva, 2006). En este contexto no hay acuerdo entre las diferentes publicaciones relacionadas.

La DEX es un glucocorticoide 25 veces más potente que la hidrocortisona; tiene menor efecto sobre la retención de sodio que ésta y sus derivados. Se absorbe efectivamente, cuando se administra por vía intramuscular, con una biodisponibilidad casi inmediata y se excreta por la orina.

El BF ácido Zoledrónico (Zometa®) 850 veces más potente que el pamidronato, su concentración a nivel óseo es muchísimo más elevada que en plasma y sus niveles descienden lentamente a partir de los seis meses, es el más utilizado para el tratamiento de metástasis ósea. Está aprobado para la prevención de complicaciones óseas avanzadas que afectan al hueso. Se administra en perfusión intravenosa y debido al riesgo del deterioro significativo en la función renal, la dosis única no debe exceder los 4 mg y la duración de la infusión no debe ser inferior a 15 minutos. No está recomendado en pacientes que presenten daño renal grave ni debe utilizarse durante el embarazo. (Vera, 2007)

Dos factores de riesgo comunes a los estudios epidemiológicos de la BRONJ son la extracción dental y tratamiento con DX. Aunque se ha documentado la aparición de espontánea de BRONJ, se asocia más comúnmente cuando esta es inducida por un procedimiento dental ó trauma. (Allen, 2013)



En estudios clínicos retrospectivos, la DEX y extracción dental han sido identificados como factores que aumenta el riesgo de padecer BRONJ, hecho que se ha comprobado en algunos estudios experimentales con roedores. En 2008, se desarrolló el primer informe de un modelo animal de BRONJ utilizando BF y DX para estudiar esta condición y demostraron en ratas que la DX incremento la incidencia de BRONJ sin embargo, Allen y colaboradores en el 2013 lo intentaron en un modelo en perro y encontraron que la DEX no es un factor etiológico de BRONJ (Allen, 2013)

## GENERALIDADES DE LOS TEJIDOS

Los tejidos son *cúmulos grupos de células organizadas para realizar una función específica o más* (Ross, 2008).

Un conjunto organizado de células que funcionan de manera colectiva recibe el nombre de tejido (lat. *texere, tejer*). El concepto de tejido proporciona una base para reconocer los muchos tipos celulares distintos del organismo y comprender como se interrelacionan. A pesar de las variaciones del aspecto general, la organización estructural y las propiedades fisiológicas de los diversos órganos del cuerpo, los conjuntos celulares que los conforman se reducen a cuatro tejidos básicos: (Ross, 2008)

- Tejido epitelial (epitelio), que reviste la superficie del cuerpo, tapiza cavidades corporales y forma glándulas.
- Tejido conectivo, que subyace o sustenta a los otros tres tejidos básicos, tanto estructural como funcionalmente.
- Tejido muscular, está compuesto de células contráctiles y es responsable del movimiento
- Tejido nervioso, que recibe, transmite e integra información del medio externo e interno para controlar las actividades del organismo.

En la clasificación de los tejidos básicos se utilizan dos parámetros de definición diferente. La base para definir los tejidos epitelial y conectivo es principalmente morfológica (fig. 1), mientras que los tejidos muscular y nervioso se definen en especial por sus propiedades funcionales. Además, los mismos parámetros sirven para la definición de la subclase de los tejidos. (Ross, 2008)

### - Tejido epitelial









*El tejido epitelial tapiza la superficie del cuerpo, reviste las cavidades corporales y forma glándulas.* (Ross, 2008)

El *epitelio* es un tejido avascular compuesto por células que recubren las superficies externas del cuerpo y revisten las cavidades internas cerradas (incluyendo el aparato cardiovascular) y los tubos que comunican con el exterior (aparato digestivo, respiratorio y genitourinario). Además, hay células epiteliales especializadas que funcionan como receptores sensoriales (olfato, gusto, oído y visión). Este revestimiento epitelial sirve como barrera selectiva capaz de facilitar o inhibir el intercambio de sustancias específicas entre el exterior y el comportamiento conectivo subyacente.

La mayoría de los epitelios tienen la capacidad de renovación celular por mitosis de las células basales, dependiendo de la tasa de renovación de la localización del epitelio del cuerpo. Por ejemplo, la mucosa bucal humana se renueva de 10 a 14 días, mientras que el epitelio de unión de la encía se renueva cada 6 a 4 días (James K, 2007).

El ectodermo es el origen del epitelio que recubre algunos órganos internos, aunque no de todas las superficies cubiertas por epitelios. Por ejemplo, el epitelio que tapiza el tubo digestivo es de origen endodérmico y el que tapiza la cavidad peritoneal y el endotelio de los vasos sanguíneos es mesodérmico.

El epitelio se describe de acuerdo con la forma de las células y su disposición en una o más capas. Algunas células forman una capa única que se denomina epitelio simple. El epitelio en el que todas sus células están en contacto con la lámina basal, pero no con su superficie, se denomina pseudoestratificado. El tipo de epitelio que consta de varias capas celulares en las que sólo la capa de células basales contacta con la lámina basal se denomina epitelio estratificado. Otras modificaciones se basan en la forma celular. (tabla 1) Por ejemplo, las células de la superficie pueden ser aplanadas, como en el epitelio escamoso estratificado queratinizado de la palma de la mano. El paladar duro con su epitelio estratificado plano queratinizado está adherido con firmeza al periostio. Las crestas palatinas son crestas epiteliales que se apoyan en un tejido conectivo muy denso. Las membranas epiteliales actúan en uno o más procesos de absorción: contractilidad, digestión, secreción, excreción, protección y sensibilidad. (Chiego, 2014)

Tipo celular	Forma celular	Modificaciones celulares	Características	Localización
<b>Simple</b>				
1. Escamoso o plano				
a. Endotelial	Huso			Tapiza el corazón, vasos sanguíneos y linfáticos
b. Mesotelial	Oval a poligonal			Tapiza las cavidades pleurales, pericárdica y peritoneal
2. Cúbico	Cúbica		Puede haber cilios	Riñón, glándulas, vías respiratorias
3. Cilíndrico	Semejantes a varillas		Puede haber microvellosidades, cilios	Mayoría de glándulas, intestino delgado, vías respiratorias
4. Pseudoestratificado	Semejante a una varilla con una sección fina		Cilios, estereocilios	Vías respiratorias, órganos reproductores masculinos
<b>Estratificado</b>				
1. Escamoso o plano	Poliédrica		Puentes intercelulares	Recubre el cuerpo, boca, faringe, vagina
2. Cilíndrico	Células cilíndricas sobre cúbicas o cilíndricas sobre cúbicas o cilíndricas sobre cilíndricas			Orofaringe, laringe
3. Transicional	Cúbica a piriforme		La distensión provoca aplanamiento celular	Vías urinarias, vejiga urinaria

**Tabla 1** Muestra la clasificación de los epitelios según el tipo celular, la forma celular, las modificaciones celulares, sus características y localización (Chiego, 2014)

### - Tejido conectivo

*El tejido conectivo comprende un grupo diverso de células incluidas en una matriz extra celular incluidas en una matriz extracelular histo-especifica (Ross, 2008)*

En general el tejido conectivo está compuesto por células y una matriz extracelular que contiene fibras, sustancia fundamental y liquido hístico. Este tejido, forma un compartimiento vasto y continuo por todo el cuerpo que está separado por láminas basales de los diversos epitelios y por las láminas externas de las células musculares y de las células de sostén del sistema nervioso periférico.

A diferencia de lo que ocurre con las células epiteliales, las células de tejido conectivo están muy separadas unas de otras. Los espacios que dan entre estas células están ocupados por una sustancia producida por ellas. Esta sustancia que hay entre las células recibe el nombre de sustancia intracelular o matriz extracelular, la índole de las células y de la matriz varía según la función del tejido.

Un tipo de tejido conectivo hallado en asociación estrecha con la mayor parte de los epitelios es el *tejido conectivo laxo*. En efecto, se trata de variedad de tejido conectivo sobre la cual se apoyan casi todos los epitelios. La matriz extracelular del tejido conectivo laxo contiene fibras colágenas de distribución laxa y células abundante.

En contraste con lo anterior, donde solo se necesita buena resistencia las fibras colágenas son abundantes y se hallan muy juntas. Además las células son relativamente escasas y se limitan a la célula productora de fibras. Este tipo de tejido conectivo se conoce como *tejido conjuntivo denso*.

Los tejidos óseo y cartilaginoso son otros dos tipos de tejido conectivo especializado que se caracterizan por el material asociado con las fibras colágenas, es decir calcio (tejido óseo) y hialuronato (tejido cartilaginoso). De nuevo, en estos dos casos, es la matriz extracelular la que define el tejido, no las células. (Ross, 2008)

Cada tipo de tejido conectivo tiene sus células y fibras asociadas específicas con funciones y localizaciones especiales en el cuerpo (tabla 2) (Chiego, 2014). -

### - Tejido óseo

El hueso es un tejido conectivo especializado que se caracteriza por su matriz orgánica mineralizada. La matriz orgánica de hueso está formada por proteínas colágenas y no colágenas. Dentro de esa matriz se depositan iones de calcio y de fosfato, en su forma definitiva de hidroxapatita. Esta composición permite que el tejido óseo resista las cargas, proteja a los órganos altamente sensibles de las fuerzas externas y participe como reservorio de minerales que contribuyen a la homeostasis sistémica del cuerpo (James K, 2007)




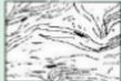
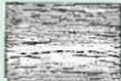

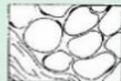
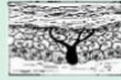



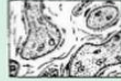

Tipo de tejido	Células asociadas	Fibras	Localización y función
<b>I. Tejido conectivo propiamente dicho</b>			
A. Tejido conectivo laxo	Fibroblastos, macrófagos, mastocitos	Elásticas amarillas Colágeno blanco	 Fascias, tejido subcutáneo; soporte del armazón de los órganos
B. Tejido conectivo denso			
1. Denso regular	Fibroblastos, macrófagos	Fibras blancas	 Tendones, ligamentos; inserción del músculo al hueso
2. Denso irregular	Fibroblastos, macrófagos	Fibras principalmente blancas, elásticas y reticulares	 Vainas, dermis, parte del esternón, algunas cápsulas; soporte de órganos
C. Tejido conectivo laxo con propiedades especiales			
1. Tejido conectivo mucoso	Fibroblastos estrellados	Colágeno	 Cordón umbilical, pliegues vocales; soporte
2. Tejido elástico	Fibroblastos	Elásticas amarillas	 Ligamento nucal, pliegues vocales, soporte
3. Tejido reticular	Células reticulares	Reticulares finas	 Armazón de nódulos linfáticos y bazo
4. Tejido adiposo	Adipocitos	Ninguna	 Disperso en todo el tejido conectivo laxo y en depósitos
5. Tejido pigmentario	Melanoblastos	Ninguna	 Corion de la piel oscura, coroides e iris del ojo
<b>II. Cartilago</b>			
A. Cartilago hialino	Condrocitos	Colágeno finas	 Cartilagos nasales y articulares, tráquea, bronquios; soporte
B. Cartilago elástico	Condrocitos	Elásticas, colágeno	 Oído externo, trompa auditiva, epiglotis; soporte
C. Cartilago fibroso	Condrocitos	Colágeno (denso)	 Discos intervertebrales; soporte
<b>III. Hueso</b>			
A. Esponjoso o trabecular	Osteocitos, osteoblastos, osteoclastos	Colágeno	 Centro de los huesos largos
B. Compacto o denso	Osteocitos, osteoblastos, osteoclastos	Colágeno	 Parte externa de la diáfisis de los huesos

Tabla 2 Clasificación de tejido conectivo (Chiego, 2014)

El hueso cumple muchas funciones, que incluyen las de sostén, protección, almacenamiento de minerales y hematopoyesis, y en los extremos cubiertos por cartílago especializado permite la articulación o el movimiento. El tejido óseo es el componente primario de los huesos.

- **Función:**

- Sostén: los huesos proporcionan sostén a los tejidos blandos y órganos. Constituye un armazón, el esqueleto, donde se insertan los músculos.

- Protección: de tejidos blandos y órganos. Protege a órganos vitales (cráneo: encéfalo y tronco del encéfalo, la columna vertebral a la médula espinal y el tórax al corazón y pulmones)

- Almacenamiento: el tejido óseo es el sitio de almacenamiento de ciertos iones, nutrientes, proteínas y agua.

- Los niveles sanguíneos de calcio se regulan con precisión. El intercambio entre el calcio sanguíneo y el óseo es constante (regulación de la calcemia) El hueso libera o capta calcio de la sangre según las necesidades.

- La paratohormona (hormona paratiroidea) aumenta los niveles de calcio en sangre por estimulación de la degradación de la matriz ósea a cargo de los osteoclastos y osteocitos. Los osteólisis sólo afecta a una capa delgada de matriz adyacente, pero su efecto acumulativo tiene importancia fisiológica.

- La calcitonina es una hormona que inhibe los osteoclastos y por lo tanto disminuye las concentraciones sanguíneas de calcio.

- Los iones calcio también se desplazan de manera continua entre el tejido intersticial y los cristales de hidroxapatita en las laminillas neoformadas (y menos mineralizadas).

- El almacenamiento y la liberación óseos de fosfato y otros iones también están regulados (Castañeda, 2013).

- **Células:**

- *Células osteoprogenitoras:*

Derivan de las mesenquimáticas, se ubican en la capa más interna del periostio y además en el endostio que reviste las cavidades medulares, conductos de Havers y de Volkman. Tienen la capacidad de dividirse y proliferar de acuerdo a las necesidades del tejido. Son aplanadas, de citoplasma acidófilo con núcleo central ovalado, en respuesta a estímulos pueden transformarse en osteoblastos.

- *Osteoblastos:*

Sintetizan la matriz orgánica del hueso y promueven la mineralización.

- Estructura: presentan morfología cúbica a cilíndrica, forman una hilera en las superficies óseas en crecimiento. Las prolongaciones citoplasmáticas se fijan mediante uniones comunicantes a las de los osteoblastos vecinos y osteocitos del hueso adyacente.
- Los osteoblastos poseen un citoplasma muy basofílico porque su RER está bien desarrollado. Están polarizados, con su cara secretora orientada hacia el hueso.

-Osteocitos:

Mantienen la matriz ósea, son osteoblastos rodeados totalmente por matriz ósea.

- Tienen un intenso metabolismo, que regula también la concentración sanguínea del calcio
- El citoplasma tiene forma irregular, con numerosas prolongaciones que irradian en diversas direcciones y transcurren por canalículos que atraviesan la matriz ósea para lograr tener contacto con las prolongaciones de los osteocitos vecinos. Estas prolongaciones contactan entre sí mediante uniones de tipo comunicante: Gap o nexos. Esto les permite a las células funcionar en forma adecuada y coordinada. Entre la prolongación y la matriz ósea, existe un espacio en el que se encuentra un líquido rico en sales inorgánicas, sobre todo en calcio (proveniente de la matriz). Este calcio es captado por los osteocitos por la acción de una proteína que lo bombea hacia el interior celular, y de allí pasa a la sangre. Este mecanismo se denomina osteólisis osteocitaria
- Los osteocitos se ubican en lagunas de la matriz ósea, en el tejido óseo maduro se localizan en las uniones de laminillas adyacentes y tienen organelos menos desarrollados que los osteoblastos

-Osteoclastos:

Son macrófagos especializados que secretan enzimas y ácidos que degradan la matriz ósea y fagocitan los desechos resultantes. Llevan a cabo la resorción ósea mediante el proceso de degradación de su matriz.

- Se localizan en las superficies óseas, se ubican en una cavidad labrada en el hueso, denominada: laguna de Howship: son células multinucleadas gigantes derivadas de la fusión de los monocitos, por lo tanto, son miembros del sistema mononuclear fagocítico.
- Los osteoclastos activos contienen muchos lisosomas y una superficie irregular muy plegada.

- Tienen polaridad funcional, en la zona de contacto con el hueso poseen una especialización de membrana llamada: ribete en cepillo, esta es la porción de la célula que se encarga de fagocitar y degradar la sustancia fundamental, por lo que presenta enzimas lisosomales: colagenasas, fosfatasas, etc. En el polo opuesto, el borde es de contornos regulares, no se contacta con el hueso, aquí se encuentran los núcleos. El osteoclasto utiliza el mecanismo de transcitocis, para transportar vesículas con matriz ósea degradada desde el borde plegado del osteoclasto hacia el polo opuesto. En síntesis: exóclita al medio extracelular enzimas que lo degradan y los productos resultantes de la degradación son captados por el ribete en cepillo mediante un proceso de endocitosis así, las vesículas formadas pasan al polo opuesto de la célula por transcitocis. Los componentes orgánicos e inorgánicos del hueso terminan de descomponerse en moléculas como: aminoácidos, calcio y fosfato, que luego pasan a la sangre. (Castañeda, 2013)

- *Hueso primario*: también llamado inmaduro o nuevo, es el primero que aparece durante el desarrollo o la reparación. Las lagunas y fibras colágenas: se disponen al azar. La matriz: contiene menos minerales que la del hueso maduro. Su organización macroscópica se asemeja a la del hueso esponjoso.

- *Hueso secundario*: también llamado laminar o maduro, en el adulto reemplaza a casi todo el primario. Sólo se produce por remodelado del hueso primario. Las lagunas se disponen en forma ordenada. Las fibras colágenas de las laminillas son paralelas y casi perpendiculares a las de las laminillas adyacentes. Esta organización otorga una gran resistencia a la tensión. El hueso secundario posee una mayor concentración de matriz inorgánica que el primario, de manera que, es más rígido. La mayor parte del hueso secundario es compacto, pero en algunas áreas (por ejemplo la epífisis de los huesos largos) podría ser esponjoso.

- *Médula ósea*: contiene tejido hematopoyético y células de almacenamiento de lípidos y ocupa la cavidad del hueso

- Médula ósea roja: contiene una gran proporción de células sanguíneas en desarrollo.
- Médula ósea amarilla: contiene, sobre todo, células almacenadoras de lípidos. (Castañeda, 2013)



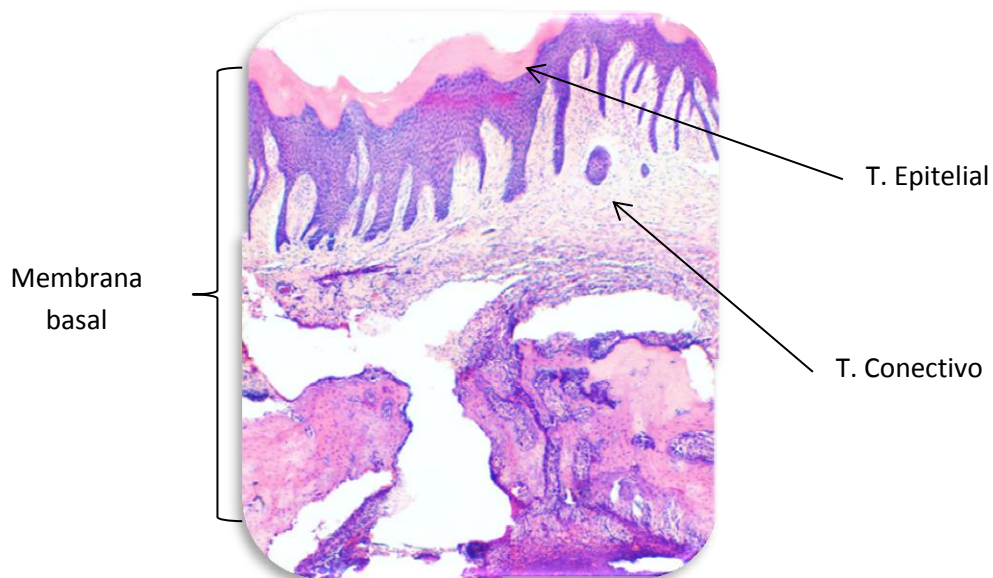
## CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LA MUCOSA BUCAL

La mucosa bucal, tiene entre sus funciones la protección a los tejidos subyacentes de la cavidad bucal, así como la sensibilidad, la regulación de la temperatura, y la secreción de saliva, enzimas y anticuerpos. Presenta adaptaciones o variantes de la normalidad que son el resultado de cambios evolutivos, no heredados, y algunas son resultados de la función durante la vida del individuo. (James K, 2007)

La cavidad bucal como toda cavidad orgánica que se comunica con el exterior está tapizada por una membrana mucosa de superficie húmeda.

La mucosa bucal, al igual que toda la mucosa, está integrada por dos capas de tejidos estructurales y embriológicamente diferentes, una capa superficial constituida por *tejido epitelial de origen ectodérmico*, y otra capa subyacente de *tejido conectivo, de origen mesenquimatoso* (también llamado lámina propia, corion o estroma).

Ambas están conectadas por la membrana basal, en una relación ondulada y no lisa. Esto es debido a que el tejido conectivo emite prolongaciones hacia el epitelio, denominadas papilas coriales, que son invaginaciones, mientras que el epitelio emite proyecciones hacia la lámina propia, en forma de evaginaciones que reciben el nombre de crestas epiteliales. Esta disposición estructural en papilas y crestas facilita la nutrición del epitelio avascular a partir del tejido conectivo que es de carácter vascular (Ferraris, 2002)



**Fig. 1** Corte histológico coronal de la Mucosa Bucal, con tinción de H-E vista al microscopio al 10x.

## HISTOLOGÍA DE LA MUCOSA ORAL

- **Epitelio de la mucosa oral**

Las células epiteliales están unidas entre sí para formar una barrera funcional de protección entre el medio bucal y el tejido conectivo subyacente.

El epitelio de la mucosa bucal está constituido fundamentalmente por dos poblaciones celulares: (Ferraris, 2002)

- A. **Población intrínseca, propia del epitelio:** esta población está formada por los queratinocitos, los cuales constituyen alrededor del 90% de la población celular total del epitelio de la mucosa oral. Son células del epitelio destinadas a ser barrera mediante la elaboración de queratina.

En su evolución migran desde las capas más profundas del epitelio hasta la superficie del mismo. Producida la mitosis, pueden permanecer en la capa basal o dividirse y migrar de nuevo hacia el exterior, siendo así células especializadas hasta convertirse en ocasiones en una escama queratinizada (sin núcleos) que más tarde se descamara y caerá al epitelio bucal. La población epitelial se renueva constantemente.

Este mecanismo de autorenovación, está controlado por un equilibrio de mitosis de células de la capa basal y la descamación de células de capas más superficial, en un ciclo que dura aproximadamente 14 días. Al igual que la piel, el epitelio de la mucosa está organizado en unidades epiteliales proliferativas.

Los queratinocitos se pueden disponer en el epitelio formando cuatro capas o estratos: Basal, Espinoso, Granuloso y Córneo.

- B. **Población extrínseca:** esta población es de origen ajeno al epitelio, está formada por células permanentes y otras células llamadas transitorias.

-**Población extrínseca permanente:** Representa el 9% de la población celular del epitelio y está constituido por 3 tipos de células

*Melanocitos:* son células claras con núcleo pequeño. Su forma es redondeada y presenta prolongaciones de tipo dendríticas. Los gránulos formados inicialmente se denominan premelanosomas y carecen de melanina posteriormente, maduran y se transforman en gránulos densos que contienen melanina y se denominan melanosomas. Estas células se apoyan sobre la membrana basal del epitelio, extendiendo sus prolongaciones entre los queratinocitos, sin establecer con ellos uniones desmosómicas. Existe alrededor de un melanocito por cada diez queratinocitos.

*Células de Merkel:* estas células se localizan entre las células de la capa basal. A diferencia de los Melanocitos, carecen de prolongaciones. Su función es de tipo sensorial, adaptada para la percepción de estímulos táctiles de presión.

*Células de Langerhans:* estas células derivan del mesénquima embrionario y pertenecen al sistema monocítico mononuclear. Cumplen la función de procesar y presentar antígenos a los linfocitos T, iniciando una rápida respuesta inmunológica a los antígenos que invaden el epitelio. Presentan múltiples prolongaciones de tipo dendríticas y se ubican entre las células del estrato espinoso.

-Población extrínseca transitoria: representa alrededor del el 1%, constituida por células migratorias que pueden infiltrarse ocasionalmente como son: Granulocitos, linfocitos y monocitos.

- **Membrana basal de la mucosa oral**

La separación entre el epitelio y el corion se establece mediante la membrana basal. Si se observa en el microscopio electrónico, la membrana basal posee dos regiones: la lámina basal sintetizada por las células del epitelio y la lámina reticular, sintetizada por las células del conectivo

- Lámina basal: esta estructura se puede observar al microscopio electrónico de transmisión como una doble lamina rectilínea de distinta densidad: la lámina densa y la lámina lucida. La lámina densa está constituida por una red tupida rica en colágeno IV, mientras que la lámina lucida posee laminina y entactina.
- Lámina reticular: esta lámina está constituida por fibras inmersas de una matriz de glucosaminoglucanos. Su espesor varía de acuerdo al grado de fricción con el epitelio suprayacente, siendo más gruesa en los epitelios queratinizados

La membrana basal posee varias funciones, como el ser una estructura de fijación entre el epitelio y el conectivo, un filtro físico y químico (malla de colágeno IV) por restringir el paso de cargas negativas. Otro de sus papeles, es servir de guía para la migración celular en el proceso de reepitelización de heridas y como barrera de defensa.

Es importante destacar que la membrana basal de la cavidad bucal, presenta características especiales, siendo más gruesa en los epitelios no queratinizados, y que su espesor disminuye progresivamente con la edad.

- **Lámina propia o corion de la mucosa bucal**

Es una lámina de tejido conectivo de espesor y variable que confiere sostén y nutrición al epitelio. Presenta numerosas papilas o invaginaciones del corion, que aproximan vasos y nervios hacia las capas más superficiales del epitelio. Este tejido conectivo puede ser laxo, denso o semidenso y está compuesto por células, fibras y matriz amorfa o no fibrilar.

La lámina propia se adhiere directamente sobre el periostio o bien se dispone recubriendo a la submucosa. A nivel del corion existe una rica inervación, con terminaciones nerviosas sensoriales que reciben información sobre la percepción de temperatura (termo-receptores), tacto y presión (mecano-receptores) y dolor (noci-receptores). Los receptores para la temperatura y el dolor son terminaciones nerviosas libres, que se ubican en el corion, bajo la lámina basal y entre las células epiteliales.

Entre las células que podemos encontrar en esta capa están los fibroblastos, macrófagos, linfocitos, células cebadas y células plasmáticas.

- **Submucosa**

Está formada por tejido conectivo laxo, destinado a unir la mucosa de los sitios adyacentes. Puede existir o no como una capa definida. Está presente en zonas que requieren movimiento y que no están expuestas directamente al choque masticatorio, está ausente en zonas donde el corion está firmemente adherido a la estructura ósea subyacente. Se constituye por tejido conectivo de espesor y densidades variables en ella se pueden encontrar vasos, nervios, tejido adiposo y glándulas salivales. (Ferraris, 2002)

## CLASIFICACIÓN HISTOTOPOGRÁFICA DE LA MUCOSA

Atendiendo tanto su estructura como su ubicación, en la cavidad bucal podemos encontrar distintos tipos de mucosa oral. De este modo, la mucosa oral puede clasificarse desde un punto de vista histológico o desde un punto de vista tipográfico;

### ○ Clasificación histológica

Dependiendo del grado de queratinización de los queratinocitos en la cavidad oral podemos encontrar diferentes tipos de epitelio, los cuales pueden ser clasificados desde su punto de vista histológico en tres tipos funcionales:

- A. Epitelio plano estratificado ortoqueratinizado
- B. Epitelio plano estratificado paraqueratinizado
- C. Epitelio plano estratificado no queratinizado

#### A. Epitelio plano estratificado ortoqueratinizado

En este epitelio encontramos todas las capas; basal, espinoso, granuloso y córneo

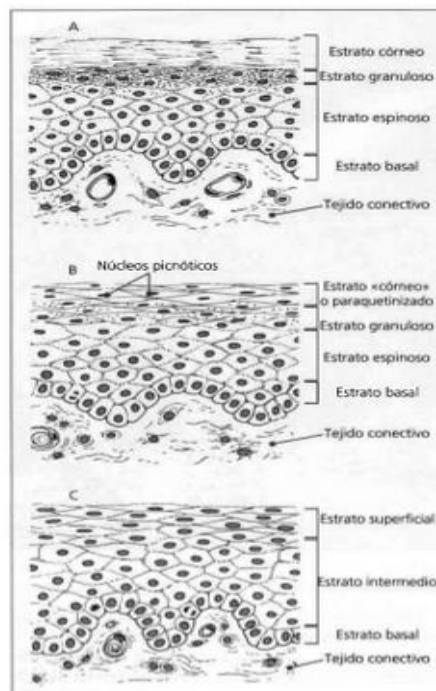
#### B. Epitelio plano estratificado paraqueratinizado

Este tipo de epitelio presenta características similares al queratinizado a nivel de los estratos basales espinoso y granuloso, aunque este último presenta gránulos poco desarrollados.

Las diferencias fundamentales están en los elementos celulares del estrato córneo, pues en este tipo de epitelio, las células de este estrato conservan sus núcleos y algunos organelos, lo cual indica un metabolismo celular escaso.

#### C. Epitelio plano estratificado no queratinizado

Se diferencia del epitelio queratinizado principalmente porque no existe una capa córnea superficial, creciendo igualmente el estrato granuloso, aunque se pueden formar gránulos incompletos. De esta manera, podemos encontrar tres capas; basal, intermedia superficial. (fig.2).



**Fig. 2** Esquema de los diferentes tipos de epitelios estratificados planos **A)** queratinizado **B)** paraqueratinizado **C)** no queratinizado (Ferraris, 2002)

- **Clasificación topográfica**

La estructura morfológica de la mucosa oral varía por la adaptación funcional en las diferentes regiones de la cavidad bucal. Sobre la base de estos criterios funcionales se puede dividir la mucosa bucal en tres tipos principales: "

**A. Mucosa de revestimiento:**

Esta mucosa reviste zonas de la cavidad oral que no están expuestas a fricción o presión. Cumple funciones de protección. El epitelio es de tipo no queratinizado, con un corion laxo o semidenso, presentando una submucosa de tejido conectivo laxo bien definida. Presenta la capacidad de distenderse y de adaptarse a la contracción y relajación se encuentran principalmente en: labio (cara interna), mejilla, paladar blando, piso de la boca, superficie ventral de la lengua, mucosa alveolar y vestibular

**B. Mucosa masticatoria:**

Esta mucosa se ubica en zonas sometidas a fenómenos de presión y fricción, producto del proceso de masticación. Se encuentra adherida al hueso y no experimenta estiramiento. El epitelio que posee es de tipo queratinizado o paraqueratinizado, con numerosas crestas epiteliales que se corresponden con las papilas del corion. El corion es denso o semidenso, presentando gruesos manojos de fibras colágenas que se insertan en el periostio. Carece de submucosa en la encía pero está presente en la parte lateral del en el paladar duro

**C. Mucosa especializada:**

Esta mucosa recubre la superficie dorsal y lateral de la lengua y se caracteriza por presentar una superficie muy irregular, por la presencia de numerosos solevantamientos denominados papilas linguales. (Ferraris, 2002)

## GLUCOCORTICOIDES

Los glucocorticoides (GC) son fármacos antiinflamatorios, antialérgicos e inmunosupresores derivados del cortisol o hidrocortisona, hormona producida por la corteza adrenal esencial para la adaptación al estrés físico o emocional. (Serra, 2012)

Los GC comenzaron a usarse en el tratamiento de la artritis reumatoide (AR) en 1948 por Hench con resultados clínicos espectaculares en pacientes con elevada actividad inflamatoria confinados al reposo en cama. Su excelente actividad supresora de la inflamación articular se vio pronto ensombrecida por la aparición de un amplio abanico de efectos secundarios asociados a su utilización prolongada a dosis medias y altas. Esto provocó que quedaran relegados a una auténtica medicación de rescate que se usaba, en cierta medida, asumiendo el fracaso terapéutico de no poder controlar la actividad de la enfermedad con fármacos modificadores de enfermedad (FAME) como sales de oro, antipalúdicos o sulfasalazina (SSZ). No obstante, algunos estudios iniciales, ya indicaron el papel modificador de la enfermedad de los GC. No sería hasta 1995 cuando se planteó la hipótesis sobre su capacidad para prevenir el daño radiológico y, en definitiva, su acción como FAME. En los últimos años se han publicado diferentes ensayos clínicos y meta/análisis que han estudiado el papel de los GC a dosis bajas como FAME en la AR, así como su perfil de seguridad.

Los GC tienen tanto un efecto directo e indirecto sobre el hueso, lo que lleva a un aumento de la fragilidad y el riesgo de fractura, especialmente de las fracturas de las vértebras y cadera. Se estima que hasta un 50% de los pacientes tratados con GC a largo plazo sufrirá una fractura. Cambios en los huesos empiezan rápidamente después de la iniciación de los GC, incluso antes de los cambios se ven en todos los estudios por imágenes o por absorciometría dual de rayos X (DX). El riesgo de fractura se ve incluso con dosis relativamente bajas de GC, es decir, 3-10 mg de prednisona o dosis más altas de GC inhalados. El riesgo de fractura aumenta con la duración y la dosis de GC, independientemente de los cambios en la densidad mineral ósea (DMO). Por lo tanto, la osteoporosis inducida por GC (GIOP) debe tenerse en cuenta en el momento de la iniciación de las terapias con GC. Aunque la mayor información con respecto a GIOP se ha aprendido de la experiencia con el uso de GC exógenos a dosis supra/fisiológicas, reemplazo de GC y hipercortisolemia endógena también puede conducir a cambios en el hueso y un mayor riesgo de fractura. (Castañeda, 2013)

### - Mecanismo de acción

A los GC suelen atribuírseles dos mecanismos: uno genómico, lento, con latencia y persistencia del efecto por horas-meses, y otro no genómico, rápido, de inicio y de persistencia fugaz. El primero se debe a proteínas modificadoras de la transcripción génica pertenecientes a la súper-familia de receptores nucleares; el segundo a moléculas diferentes poco caracterizadas.

*Mecanismos genómicos:* Los receptores clásicos son GC y el mineralo/corticoide (MR), que muestran gran homología estructural pero diferente distribución tisular y afinidad por los fármacos. El cortisol exhibe mayor afinidad por el MR que la aldosterona, por lo que cabría

esperar que fuese la hormona hidro/mineral. Sin embargo, esto no ocurre por el metabolismo pre-receptor ejecutado por las isoenzimas 11 $\beta$ -hidroxiesteroide deshidrogenasa La isoenzima I, con alta actividad en hígado, tejido adiposo, hueso y otros tejidos, activa los precursores reforzando al cortisol circulante (convierte cortisona a cortisol y activa prednisona y metilprednisona a prednisolona y metilprednisolona respectivamente). La isoenzima II, presente solo en tejidos que expresan MR, produce la inactivación del cortisol permitiendo que la aldosterona actúe. La estructura primaria de GC y MR muestra tres dominios: el extremo N-terminal (NTD), la región intermedia o dominio de unión al ADN (DBD) y el extremo C-terminal o dominio de unión al ligando (LBD).

Mecanismos no genómicos: Los GC, como otras hormonas esteroides, muestran actividad no genómica:

- En tejido nervioso se ha descrito una glicoproteína ácida receptora citosólica que modularía la velocidad de descarga neuronal (proteína G) o modificaría la recaptación extra/neuronal de neurotransmisores (transportador de cationes). Este mecanismo explicaría los cambios conductuales agudos inducidos por corticoides. (Serra, 2012)

#### - **Acciones farmacológicas**

Los GC son los antiinflamatorios más eficaces; son las únicas drogas activas en todas las etapas y en todo tipo de reacción alérgica, y son efectivos como inmunosupresores. Sin embargo, también favorecen la diseminación de infecciones y por ello deben reservarse para aquellos casos en que otros fármacos son probadamente ineficaces o están contraindicados.

Nuevas evidencias indican que los corticoides son más inmunorreguladores que inmunosupresores pues no anulan la secreción de ciertas citosinas; aumentan la expresión de correceptores para casi todas las citosinas y optimizan el curso temporal de la respuesta de los linfocitos T a la IL-2. Los GC son protectores de las consecuencias de una respuesta inflamatoria indiscriminada sobre el organismo.

- *Efectos neuroendocrinos:* todos inhiben la secreción de la hormona liberadora de corticotrofina (CRH) a nivel hipotalámico y la de ACTH a nivel hipofisario. Tras su aplicación reprimen, casi de inmediato, la expresión del gen de proopiomelanocortina e impiden por mecanismos no genómicos la secreción de ACTH preformada. Si la inhibición se prolonga por más de 10 días, la carencia de ACTH desencadena la atrofia de la corteza adrenal. Si ello ha ocurrido, la suspensión brusca del aporte corticoide produce insuficiencia adrenal secundaria aguda, pues la corteza atrofiada no puede responder al aumento de ACTH sérica.

También suprimen la secreción de somatotrofina a través de CRH que estimula la secreción hipofisaria de somatostatina. Esto puede ocasionar en niños retraso ponderal y en la estatura mientras dura el tratamiento; por ello, toda indicación pediátrica debe estar absolutamente justificada porque el riesgo debe superar al beneficio.

El uso continuo y prolongado provoca hiperglucemia, disminución de la tolerancia a la glucosa, hiperinsulinemia con insulino-resistencia, y en ciertos casos, puede desencadenar una diabetes latente.



*Metabolismo lipídico:* Los GC facilitan el efecto lipolítico de las catecolaminas, con el consiguiente aumento de los ácidos grasos libres en plasma. Esta acción explica por qué, en tratamientos prolongados, se produce obesidad centrípeta con acumulación adiposa en espalda, abdomen y cara (aspecto cushingoide).

*Metabolismo hidroelectrolítico:* Los GC pueden exhibir un efecto aldosterono-símil con pérdida de K<sup>+</sup> y retención de Na<sup>+</sup> y agua. Esta situación aumenta la eliminación de H<sup>+</sup>, así dosis elevadas pueden desencadenar alcalosis hipocalémica.

*Efectos óseos:* Los GC son hipocalcémiantes, pues disminuyen la absorción intestinal y la reabsorción renal de calcio, antagonizando los efectos del calcitriol; como resultado, estimulan indirectamente la resorción ósea mediada por la paratohormona (acciones que fundamentan su uso para el tratamiento de la hipercalcemia grave). Además del efecto catabólico sobre la matriz ósea comentado, los corticoides inhiben los osteoblastos e inducen su apoptosis. Por ello su uso prolongado produce, según gravedad osteoporosis u osteonecrosis. Asimismo, los GC favorecen la maduración de los condrocitos y el cierre prematuro del cartílago de crecimiento; hechos que contribuyen, junto con la inhibición de la secreción de somatotrofina, al retardo ponderal en niños consumidores de estos fármacos.

*Efectos autonómicos:* Los corticoides producen potenciación adrenérgica. Algunos, como la hidrocortisona, lo hacen al inhibir, por efecto no genómico, la captación extraneuronal de catecolaminas. En cambio todos son capaces, por efecto genómico, de inducir la síntesis de adrenoceptores b<sub>2</sub> en el músculo liso bronquial. Efectos sobre SNC: Estos muestran gran variabilidad interindividual. Generalmente son estimulantes, provocando insomnio, excitación, y muy raramente confusión y alucinaciones (psicosis corticoide). Sin embargo, ciertos pacientes responden con depresión tras el uso crónico, sin conocerse con certeza los mecanismos involucrados; algunas evidencias apuntan a la atrofia de zonas cerebrales como el hipocampo.

*Efectos gastrointestinales:* Puesto que los GC inhiben la síntesis de prostaglandinas, se esperaría que muestren daño digestivo similar a los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs). Los estudios retrospectivos y meta/análisis son contradictorios, no pudiendo probarse lo dicho. Si se asocian a AINEs el riesgo de complicaciones serias gastrointestinales (sangrado, perforación, hospitalización o muerte) se duplicaría respecto al riesgo de uso del AINEs solo (que de por sí es 2.5 veces más alto entre los consumidores que la población normal).

*Efectos cardiovasculares 12:* La administración prolongada de estos fármacos produce hipertensión arterial explicable por los efectos mineralo-corticoides, la inhibición de la recaptación de catecolaminas y el incremento de la producción hepática de angiotensinógeno. (Serra, 2012)

#### - **Farmacocinética**

Los GC son activos por cualquier vía de administración. No obstante, para la aplicación no oral se han desarrollado ésteres que modifican la liposolubilidad favoreciendo o anulando su depósito. Por ello, la farmacocinética depende de la vía y del éster empleado

La vía sistémica (oral, rectal, IM o IV) se utiliza para la mayoría. Por vía oral se absorben casi completamente, pero algunos como hidrocortisona y triamcinolona sufren metabolismo presistémico variable que reduce su eficacia. Los tiempos a la concentración máxima (t<sub>max</sub>) por vía oral se alcanzan alrededor de los 90 min. Por vía IM o IV, los ésteres solubles (fosfato) se hidrolizan rápidamente mediante esterases tisulares o plasmáticas, liberando al esteroide con una t<sub>1/2</sub> de 10 min; por vía IM el t<sub>max</sub> se obtiene entre 15 y 30 min.

Los GC se eliminan por metabolismo hepático, por lo que la fracción de excreción urinaria de droga activa es inferior al 20%, excepto para la DX. La hidrocortisona sigue la vía natural para dar los hexahidroderivados inactivos, cortol y cortolona. Las vías locales son de amplio uso ya sea en forma de soluciones, cremas, aerosoles e inyectables: sobre piel y mucosas se usan clobetasol, triamcinolona acetónida y ésteres de la betametasona, entre otros. Para aplicación intraarticular se utilizan los ésteres de depósito de triamcinolona, betametasona o DX (Serra, 2012)

#### - Efectos adversos

Estos resultan una causa común de iatrogenia y la dosis empleada resulta un fuerte factor de riesgo para su aparición. Los corticoides afectan a casi todo el organismo, por ello las reacciones adversas especialmente tras la terapia sistémica son múltiples y variadas, desde aquellas no serias pero sí displacenteras a otras que ponen en peligro la vida. Muchos de estos efectos son manejables.

*Agudos:* Una reacción importante es la estimulación del SNC que conduce a cuadros psicóticos. Este fenómeno no está bien comprendido y presenta un fuerte componente idiosincrático. Otra reacción relevante es la insuficiencia adrenal aguda por supresión brusca de la terapia corticoide crónica, situación que puede ser mortal pues provoca desbalance autonómico. Una forma atenuada del síndrome de privación produce astenia, anorexia, náuseas, mareos, cefaleas, mialgias, artralgias, fiebre, hipotensión ortostática, depresión, intensa, descamación dérmica y eritema nodoso.

*Crónicos:* Éstos se refieren al hipercortisolismo iatrogénico que se desarrolla por la terapia crónica, esto se refleja por supresión del HPA, el aspecto cushingoide con obesidad central, hiperglobulia, intolerancia a la glucosa o hiperglucemia e hipercolesterolemia, tendencia a infecciones oportunistas y virales, osteoporosis u osteonecrosis, pérdida de masa muscular cuyo grado extremo es la miopatía esteroidea, depresión, disforia, insomnio, trastornos digestivos variados, edemas por retención de Na<sup>+</sup> y agua (con riesgo de hipertensión y/o insuficiencia cardíaca en pacientes predispuestos) y alteraciones cutáneas (acné, estrías, hirsutismo, equimosis). Los GC fueron considerados fármacos de elevado riesgo fetal. Las evidencias actuales no muestran riesgo teratógeno, pero su uso en el embarazo se indica sólo cuando el beneficio supera al riesgo. (Serra, 2012)

#### - Contraindicaciones

*Absolutas:* epilepsia, psicosis o su antecedente, insuficiencia cardíaca congestiva grave, hipertensión arterial grave, tromboembolismo reciente, infecciones sistémicas como

tuberculosis, herpes o micosis sin tratamiento, glaucoma, miastenia grave, diabetes mellitus descompensada o complicada.

Relativas: úlcera péptica, osteoporosis, embarazo y lactancia.

#### - Usos clínicos

##### Usos endocrinos:

- *Insuficiencia adrenal:*
- *Hiperplasia adrenal congénita:*
- *Hiperandrogenismo:*
- *Crisis tirotóxica:*

##### Usos no endocrinos:

El objetivo es aprovechar los efectos antiinflamatorios, antialérgicos, inmunosupresores y antineoplásicos de estas drogas; por ello, se indican en: reumatopatías y colagenopatías (lupus, vasculitis, artritis reumatoide, dermatomiositis, esclerodermia, espondilitis anquilosante, síndrome de Sjögren, ataque agudo de gota).

Enfermedades alérgicas y picadura de insectos; shock (anafiláctico y séptico); asma bronquial (en la crisis y como preventivo) y EPOC; dermatopatías de variada etiología (eczemas, urticarias, prurigos, dermatitis exfoliativa, pénfigo, psoriasis); afecciones oculares (iritis, uveítis, corioretinitis, iridociclitis, conjuntivitis alérgica); inmunosupresión en trasplantes; sarcoidosis; síndrome nefrótico; enfermedades neurológicas con componente autoinmune; hipercalcemia; como antineoplásico en leucemias; tratamiento coadyuvante de infecciones, procesos neoplásicos, traumatismos craneoencefálicos y edema cerebral; prevención del síndrome de dificultad respiratoria neonatal.

En muchos casos solo existen fundamentos empíricos, y por ello no existen dosificaciones precisas establecidas. (Serra, 2012)

#### - Farmacología clínica de los corticoides

La terapia corticoide debe iniciarse solo si existe un beneficio evidente o si otras medidas fallan; debe administrarse en tiempo y cantidad para obtener la respuesta deseada, y suspenderse si ésta no se alcanza o aparece algún efecto adverso. La supresión del eje HPA resulta un punto crítico de uso, pues no se conoce exactamente cuál es el tiempo máximo de administración sin riesgo de insuficiencia adrenal. Se supone que dosis muy altas, únicas o por 1-5 días, como las que se usan en el shock anafiláctico, no van seguidas de síndrome de privación; pero tratamientos de más de 10-20 días, aun con dosis terapéuticas bajas, pueden producirlo si el tratamiento se suspende bruscamente. Por ello, deberían considerarse estas posibilidades: - Si la administración sistémica se mantiene hasta 10 días en un individuo sin contraindicaciones; no importa el corticoide, la vía o la dosis empleadas, es probable que no ocurra trastorno alguno. Si la administración sistémica se mantiene durante 15-30 días (una única aplicación IM de corticoide de depósito es equivalente), aún sin contraindicaciones es difícil mensurar la

aparición de efectos adversos y es probable que haya un trastorno mínimo y rápidamente reversible del HPA.

Si la administración sistémica se mantiene por 45 o más días, se produce una alteración del HPA con atrofia adrenal que tarda en recuperarse anatómica y funcionalmente. En estos casos se debe realizar un retiro planeado y considerar la profilaxis anti ulcerosa.

En la actualidad, gracias al importante aval científico y experiencia clínica acumulados puede lograrse un correcto uso. Pero para ello es necesario conocer la información que señala todas las bondades y limitaciones que el tratamiento con corticoides trae aparejado.

#### - **Glucocorticoides y Odontología**

Los GC se han utilizado en un intento de minimizar o prevenir el edema postoperatorio después de Cirugía oral y maxilofacial .El uso de esteroides se asocia con más complicaciones especialmente en la administración a largo plazo.

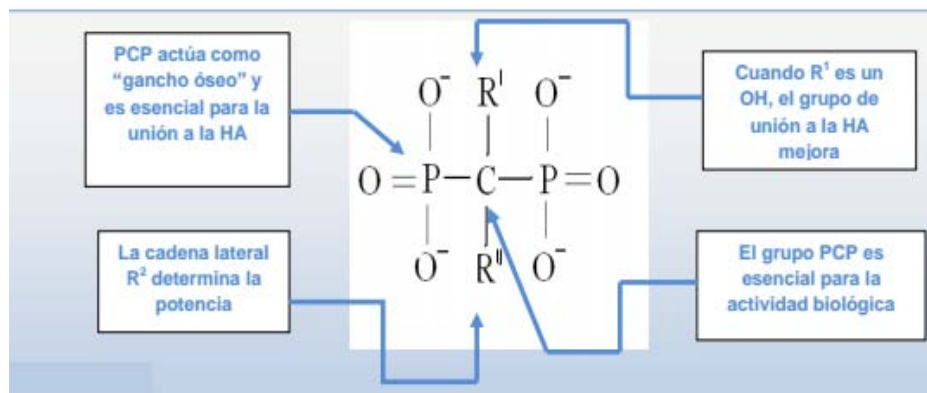
La DX parece ser el más adecuado porque tiene la mayor actividad antiinflamatoria, actividad mineralo/corticoide y una vida media más larga disponible de 36 a 54 h.\_La psicosis es un término psiquiátrico genérico para un estado mental a menudo se describe como que implica una "pérdida de contacto con la realidad." Las personas que experimentan psicosis pueden informar de alucinaciones o delirios y pueden exhibir cambios en su personalidad y pensamiento desorganizado. Se reportan tres casos maxilofaciales que experimentaron la psicosis post-operatorio después de la terapia con DX perioperatoria, como resultado de lo cual, los pacientes tenían una estancia prolongada en la unidad de cuidados intensivos quirúrgicos. (Serra, 2012). La conciencia y la capacidad de diagnosticar la psicosis post-operatoria después del uso de DX son cruciales para proporcionar una mejor atención y un tratamiento eficaz.

## BIFOSFONATOS

Los Bifosfonatos (BF) son medicamentos que se usan comúnmente para tratar el cáncer de huesos y las metástasis óseas de otras neoplasias, así como para el tratamiento de la osteoporosis. Los BF mejoran la densidad mineral ósea, reducen el riesgo de fractura, y reducen la hipercalcemia maligna, algunos pacientes han desarrollado padecimientos relacionados con el consumo de estos medicamentos tales como, la Osteonecrosis maxilar relacionada al consumo de BF (BRONJ) (Aghaloo T. e., 2011).

Los BF, son compuestos químicamente estables derivados del pirofosfato inorgánico (PFI); un compuesto que se produce de manera natural en los organismos, en el cual dos grupos fosfato están unidos por esterificación a una molécula de oxígeno mientras que los BF están caracterizados por dos uniones C-P (Russell 2008).

La estabilidad es conferida por esta sustitución de un átomo de carbono en vez del átomo de oxígeno para conectar los dos fosfatos. La estructura P-C-P permite un gran número de posibles variaciones, ya sea por cambio de las dos cadenas laterales en el carbono o por esterificación de los grupos fosfato. Cada BF tiene sus propias características químicas, bioquímicas y biológicas, las cuales implican que no es posible extrapolar los resultados de un compuesto a otro con respecto a sus acciones. (Martínez, 2010)



**Fig. 3** Estructura química de los Bifosfonatos que muestra como la manipulación de la estructura básica podría cambiar la actividad biológica y la potencia del fármaco. Nota: HA= Hidroxiapatita. (Martínez, 2010)

La estructura del núcleo de los BF sólo difiere ligeramente de los PFI en que los BF contienen un carbono no hidrolizable central, los grupos de fosfato de acompañamiento de este carbono central se mantienen. A diferencia de los PFI, casi todos los BF en el uso clínico actual también tienen un grupo hidroxilo unido al carbono central (la llamada posición R1) véase Figura 3. Los dos grupos fosfato tienen una doble acción, por un lado se requieren para unir al BF al hueso y por otro a las células mediadoras de actividad antirreabsortiva (Russell 2008). Estos grupos de

acompañamiento de fosfato proporcionan a los BF una fuerte afinidad por los cristales de la hidroxiapatita (HA) en los huesos (lo cual también se observa en PFI), considerando que el grupo hidroxilo aumenta aún más la capacidad de un BF para unirse al calcio.

En conjunto, el fosfato, y los grupos hidroxilo crean una interacción terciaria en lugar de una binaria entre los BF y la matriz ósea, lo que les da su notable especificidad por el hueso. Aunque los grupos de fosfato e hidroxilo son esenciales para la afinidad de los BF con la matriz ósea, las estructuras de la fracción final (en la posición R2) vinculadas al carbono central, son el principal determinante en la potencia de un BF para la inhibición de la resorción ósea. La presencia de un átomo de nitrógeno o un grupo amino aumenta la potencia antirresorptiva del Bifosfonato de 10 a 10.000; en relación con los primeros BF no nitrogenados, tales como el Etidronato. (Martínez, 2010)

La estructura general de los BF es bastante fácil de modificar, por lo que las diferentes generaciones varían mucho dependiendo de sus características biológicas, terapéuticas y toxicológicas. (Escobar, 2007)

- **Mecanismo de Acción:**

Entre las propiedades biológicas y los mecanismos de acción de los BF se encuentran los siguientes:

- Inhibición de la reabsorción ósea osteoclástica
- Inhibe la secreción de RANKL por parte de los osteoblastos (mediador por la unión a su receptor específico RANK que provoca activación y diferenciación osteoclástica).
- Inhibición de la apoptosis de osteocitos y células de la línea osteoblástica
- Efecto anti-angiogénico que reduce el EGF (factor de crecimiento endotelial).
- Presentan propiedades antitumorales: inhibición de la proliferación e invasión de las células tumorales e inhibición de la adhesión de las células tumorales al tejido óseo
- Inducción de apoptosis en varias líneas celulares malignas e inhibición de la actividad proteolítica de las metaloproteinasas de la matriz.

La vida media de los BF en el torrente sanguíneo es muy corta y oscila entre los 30 minutos y las 2 horas pero una vez absorbidos por el tejido óseo, pueden persistir durante más de 10 años en los tejidos esqueléticos. (Escobar, 2007)

- **Farmacocinética**

Estudio in vitro con Etidronato u Clodronato han demostrado que los BF pueden penetrar en las células de los mamíferos, donde la captación se produce sobretodo en el citosol, y la concentración puede ser varias veces mayor que en el medio extracelular. (Martínez, 2010)

No hay una respuesta clara sobre el estado de los BF en la circulación, de hecho solo son ultrafiltrados parcialmente en soluciones acuosas así como en el plasma, posiblemente por la

formación de agregados complejos polinucleares. En el plasma se produce una unión a proteínas, que varía dependiendo del compuesto y del tipo de animal empleado para el estudio. La unión es pH y calcio dependiente, por la cual el incremento de ambos aumenta la unión.

Una vez en sangre, los BF desaparecen muy rápido, mayoritariamente en hueso, hecho que puede ser explicado por su rápida y fuerte unión a los cristales de HA. El rango de entrada en hueso es muy veloz, similar al del calcio o al del fosfato. La captación puede ser determinada sobre todo por la vascularización del hueso. Consecuentemente los tejidos blandos están expuestos a estos compuestos por muy cortos periodos de tiempo, lo que explicaría sus efectos óseos específicos y su baja toxicidad (Martínez, 2010)

La vida media de los BF en la circulación es bastante corta, con un rango que entre los 30 -60 minutos (Senel 2009). Sin embargo, una vez incorporados al tejido óseo, pueden persistir por mucho años, y sólo serán eliminados cuando el hueso es destruido por el recambio del mismo. Aunque la precisión en la determinación de la vida media biológica sigue a debate, las estimaciones; y sobre todo para los BF más potentes como alendronato; sugieren una vida media biológica en humanos de más de 10 años después de una única dosis IV (Senel 2009). Mientras que en ratones y ratas su permanencia en el esqueleto puede variar entre 3 meses y 1 año.

Pero la noción de vida media de la retención de estos fármacos puede ser engañosa, ya que no es equivalente a la vida media de sus efectos. Gran parte de los BF son retenidos por mucho tiempo en el esqueleto, probablemente porque son rápidamente "enterrados" dentro de la fase mineral, y por lo tanto farmacológicamente inactivos. En este sentido, se asemejan a otras sustancias como los isótopos marcadores de hueso (Sr, Ra, Pu, etc.) o metales pesados (Pb, Hg), que pueden permanecer en el esqueleto durante largos períodos de tiempo. La liberación de BF del hueso depende en gran medida de la remodelación y reabsorción. Por lo tanto, las cifras citadas en la literatura refiriéndose a una vida media de 10 años o más, en comparación con, días o meses, no ofrecen una comparación válida entre BF, ni dan una indicación real de la persistencia de sus efectos farmacológicos. La excreción de BF se describe mejor por estudios exponenciales de la cinética o de la potencia de la función, y hay una secuencia de "media vida", que aumenta con el tiempo. Cuanto más tiempo se continúa con el estudio, la vida media terminal se hace más larga. (Martínez, 2010)

- **Vías de Administración:**

Existen dos tipos de BF: los que contienen nitrógeno y los que no los contienen, y se agrupan según la vía de administración que se emplee, ya sea oral o intravenosa.

Los BF orales se usan principalmente para el tratamiento de la osteoporosis post menopáusica. Por la vía oral son menos potentes que los endovenosos, la incidencia de complicaciones que se asocian es menor (riesgo estimado de osteonecrosis de 0,04 -0,07 %), el tiempo de latencia hasta la aparición de los efectos adversos es mayor (3 años) y el curso evolutivo de las lesiones es menos agresivo.

Los BF endovenosos son usados en la enfermedad de Paget, la hipercalcemia de origen tumoral y las metástasis osteolíticas de tumores sólidos o del mieloma múltiple. Son mucho más potentes, la incidencia de complicaciones es mucho más elevada (riesgo estimado de osteonecrosis de 0,8 - 12 %), las lesiones aparecen antes (6 meses) y son mucho más agresivas y complicadas de resolver.

Los BF por vía oral más usados son:

- ✓ Alendronato (Fosamax®)
- ✓ Clodronato (Bonefos®)
- ✓ Etidronato (Difosfen®, Osteum®)
- ✓ Risedronato (Actonel®, Acrel®)
- ✓ Tiludronato (Skelid®)

Los BF más usados por vía parenteral son:

- ✓ Ácido Ibandrónico o Ibandronato (Bondronat®), Bondeza®)
- ✓ Pamidronato (Aredia®, Linoten®, Xinsidona®)
- ✓ Zoledronato (Zometa®)

- **Efectos Adversos:**

Se han descrito diferentes efectos adversos y complicaciones asociadas a su uso. En el caso de los BF orales, los efectos secundarios más frecuentes son: erosiones orales, úlceras gástricas, esofagitis y estenosis esofágica. Entre los efectos adversos de los BF intravenosos si su infusión es rápida, está la insuficiencia renal.

Además, se han descrito flebitis, febrícula transitoria, escalofríos, síndrome pseudogripal en los dos primeros días. Especial relevancia ha adquirido durante los últimos años la aparición de numerosos casos de la Osteonecrosis maxilar relacionada al consumo de BF (BRONJ) en pacientes en tratamiento con BF.

la BRONJ es una condición de cicatrización retardada, la AAOMS (American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons) Asociación Americana de Cirugía Bucal y Maxilofacial, considera que los pacientes deben presentar las tres siguientes características: tratamiento actual o previo con Bf, hueso expuesto necrótico en la región maxilofacial que ha persistido por más de 8 semanas y sin historia previa de radiación en los maxilares. El hueso de los pacientes tratados con BF, se caracteriza por ser un hueso viejo con osteonas o lagunas acelulares y con un comportamiento metabólico totalmente alterado. El mínimo trauma produce rupturas del revestimiento mucoperióstico dejando hueso expuesto necrótico, él cual se infecta fácilmente y se desarrolla la osteonecrosis avascular. (Toshiyuki , 2010)

Los riesgos de desarrollo de BRONJ aumentan con la manipulación dental y la higiene deficiente, lo que al exponer el hueso a la flora de la cavidad bucal posterior a una exodoncia, éste se infecta produciendo dolor importante, tumefacción, exudado purulento y necrosis ósea progresiva muy difícil de tratar.



Clínicamente las lesiones a nivel intraoral se presentan como áreas únicas o múltiples de exposición de hueso necrótico al medio bucal. Otros signos y síntomas incluyen: dolor, movilidad dentaria, tumefacción, exudado purulento, parestesia en la zona del nervio dentario inferior. A nivel extraoral se puede observar la presencia de fístulas y aumento de volumen de los tejidos blandos de la región cérvico facial.

## OSTEONECROSIS MAXILAR RELACIONADA AL CONSUMO DE BF (BRONJ)

La BRONJ se define como una condición de tejido óseo necrótico expuesto de manera crónica en cualquier parte de la cavidad bucal de un individuo que está recibiendo BF y que no ha sido sometido a radioterapia dirigida a cabeza y cuello; es usualmente dolorosa y frecuentemente resulta infectada en forma primaria o secundaria. La exposición del tejido óseo puede ocurrir espontáneamente o seguida de un procedimiento odontológico invasivo (extracción dental, implantes, entre otros). El hueso expuesto persiste de 6 a 8 semanas después que se proporciona la atención odontológica estándar. (Escobar , 2007)

Barrios y col. afirman que los BF se unen preferentemente a los huesos con recambio óseo más alto, teniendo mayor afinidad por el hueso trabecular. Los huesos maxilares, a diferencia de otros tejidos óseos del organismo, poseen un gran aporte sanguíneo y una mayor velocidad de recambio óseo (10 veces mayor que el resto del organismo), factores estos debidos a la actividad diaria (estímulos mecánicos) del tejido, la presencia de las estructuras dentarias (lo cual genera una demanda continua de remodelado óseo alrededor del ligamento periodontal) y el hecho de que es un tejido expuesto al medio ambiente a través del surco gingival.

### ▪ Manifestaciones clínicas:

Los hallazgos clínicamente importantes para el diagnóstico de BRONJ son la presencia de hueso alveolar expuesto en el maxilar o la mandíbula. Otros signos y síntomas asociados son: :

- ✓ Dolor
- ✓ Hinchazón
- ✓ Supuración
- ✓ Parestesia
- ✓ Ulceración de los tejidos blandos
- ✓ Fistula intraoral
- ✓ Fistula extraoral
- ✓ El aflojamiento de los dientes
- ✓ Lesiones radiográficas; radiolúcida, radiopaca o mixto

La AAOMS clasifica la BRONJ en cuatro grupos en función de su gravedad (Tabla 3)

### ▪ Diagnóstico diferencial

Las enfermedades que requieren diagnóstico diferencial de BRONJ son alveolitis seca (osteítis alveolar), la sinusitis, la gingivitis, la periodontitis, lesiones periapicales, trastornos de la articulación temporomandibular. Posible metástasis de un tumor primario de los huesos de la mandíbula se mantiene siempre en cuenta, sobre todo en pacientes con cáncer. Además, las enfermedades asociadas con el hueso expuesto deben ser también consideradas si no hay antecedentes de tratamiento BF. La diferenciación de BRONJ de osteomielitis crónica de la mandíbula es extremadamente difícil (Toshiyuki , 2010).

ÉTAPA	CARACTERISTICAS
<b>Fase de alarma</b>	
<b>Etapa 0</b>	Sin hueso necrótico aparente Hipostesia Fístula intraoral Bolsa periodontal profunda Las pequeñas lesiones osteolíticas en radiografía
<b>Etapa 1</b>	Hueso necrótico, Asintomáticos No hay evidencia de infección.
<b>Etapa 2</b>	Hueso expuesto y necrótico, Infección, Dolor, eritema Con o sin infección purulenta
<b>Etapa 3</b>	Etapa 2 plus Hueso expuesto y necrótico, Fractura patológica, Fístula extraoral Comunicación oral nasal Osteólisis extendido.

**Tabla 3** Clasificación de la BRONJ según la AAOMS (Toshiyuki , 2010)

#### ▪ Los factores de riesgo

Los factores de riesgo para desarrollar la BRONJ pueden ser múltiples y en muchos casos no están establecidos; podemos hablar de los siguientes:

*Relacionados con los medicamentos de los cuales los más importantes son:*

- ✓ Potencia del Bifosfonato. Los BF nitrogenados son los más potentes. Incluyen: Zoledronato, Pamidronato, Alendronato, Risendronato e Ibandronato. Entre ellos el Zoledronato es el más potente.
- ✓ Vía de administración. La AAOMS, indica que aunque existe poca información sobre los BF IV en Osteoporosis, basándose en la dosis y frecuencia menor de uso, piensan que el riesgo de desarrollar BRONJ podría ser equivalente e incluso menor al de la terapia oral para la osteoporosis.
- ✓ Dosis acumulada • Duración de la terapia. Hay una relación exponencial entre el tamaño de la osteonecrosis ósea producida y la duración del uso del BF.

*Relacionados con factores locales*

- ✓ Cirugía dentoalveolar incluyendo pero no limitado a: aumento de cresta ósea (la cresta es el reborde óseo de los maxilares), extracciones, colocación de implantes dentales, cirugía periapical (el ápice es el vértice de la raíz del diente, por él penetran vasos y nervios) y periodontal que implique daño óseo. En estos casos si el paciente está a

tratamiento con BF vía intravenosa la probabilidad de desarrollar BRONJ aumenta en 7 veces.

- ✓ Anatomía local. Las lesiones aparecen en maxilares y más en mandíbula. En los orales el 96.7% en mandíbula (41.2% en la región molar mandibular), en los intravenosos el 75% en mandíbula (93.1% en la zona molar de la mandíbula) y el 25% en el maxilar superior.

La causa de la predilección por estas zonas son varias: 1.

-Los huesos maxilares están más expuestos que los otros huesos del organismo pues sólo están separados de la cavidad bucal por el ligamento periodontal y un tejido conectivo denso periodontal de  $\leq 0.5$  mm.

-La delgada mucosa de revestimiento los hace susceptibles a variados factores traumáticos (Ej.: prótesis desajustada) provocando lesiones ulcerativas, a veces microscópicas, que suponen vías de comunicación entre el medio bucal y el hueso, estas vías de comunicación son consideradas como vías de entrada directa de microorganismos bucales hacia el hueso de maxilares superiores e inferiores, lo que podría ser un factor que facilitase los procesos de osteonecrosis mandibular en personas con prótesis dentales y con otros factores de riesgo para la misma

*Relacionados con factores demográficos y sistémicos:*

- ✓ Edad. Por cada década, hay un incremento del 9% de riesgo de BRONJ en mieloma múltiple con tratamiento de BF IV. El pico general de incidencia es entre la 7ª-8ª década.
- ✓ Raza: Caucásiana
- ✓ Cáncer: Mieloma, cáncer de mama, cáncer de próstata, de pulmón...
- ✓ Osteopenia/osteoporosis si acompañan al diagnóstico de cáncer.

*Otros factores que pueden incrementar el riesgo aunque no están bien definidos como:*

- ✓ Terapia corticoide (embolias grasas, aumento de la médula grasa)
- ✓ Diabetes
- ✓ Tabaco
- ✓ Alcohol
- ✓ Higiene bucal deficiente
- ✓ Agentes quimioterápicos: Metotrexato, Tamoxifeno, Ciclofosfamida, 5-Fluorouracilo, Melfalan, Vincristina, Espirubicina, vinorelbina, Paclitaxel, Doxetacel.

La eficacia de los BF es indiscutible pero los riesgos, aunque escasos, pueden ser graves. El conocimiento de sus efectos a largo plazo plantea un nuevo campo a explorar y reafirma el imprescindible e importante papel de los sistemas de fármaco-vigilancia (Llorente, 2011)

## ▪ Tratamiento

BRONJ debe ser tratada de acuerdo con su gravedad-

1. Periodo de observación (fase 0): no expuesto el hueso/necrosis. La educación del paciente sobre los síntomas y el riesgo de BRONJ y el mantenimiento de una buena higiene a través de exámenes dentales de rutina y cuidados preventivos son importantes. Los tratamientos conservadores como el uso de enjuagues bucales antibacterianos orales, la limpieza de la fístula o bolsa periodontal, y la aplicación local

y la inyección de medicamentos antibacterianos se deben realizar con el seguimiento de rutina. No se requieren tratamientos agresivos, y no hay indicación de tratamiento quirúrgico.

2. Etapa 1 expuesto el hueso/necrosis no hay síntomas. Los tratamientos son básicamente idénticos a los del periodo de observación. Los tratamientos conservadores tales como enjuagues bucales antibacterianos orales, limpieza del hueso expuesto y regiones necróticas, y la aplicación de fármacos antibacterianos. No hay ninguna indicación para el tratamiento quirúrgico.
3. Etapa 2: expuesto el hueso/ necrosis dolor, secreción purulenta. El uso de enjuagues bucales antibacterianos orales apropiados y fármacos antibacterianos es eficaz después de la realización de pruebas de cultivo de bacterias y pruebas de sensibilidad a los antibacterianos. Los medicamentos antibacterianos deben ser cuidadosamente seleccionados si *Actinomyces* se aíslan en un cultivo bacteriano. La ACCOM propone un curso de 3 semanas de la terapia antibacteriana continua para la etapa 2.
4. Etapa 3: además de los hallazgos de la etapa 2, se observan fracturas patológicas. El tratamiento es muy difícil cuando BRONJ ha progresado hasta esta etapa. Tratamientos dentales invasivos deben evitarse siempre que sea posible en pacientes con estadio 3, porque pueden aumentar el riesgo de desarrollo de los hueso expuestos y necróticas adicionales. Sin embargo, legrado y la extirpación quirúrgica del hueso de la mandíbula y la terapia antibacteriana ocasionalmente puede traer alivio a largo plazo de los síntomas y la resolución de la infección aguda y el dolor. La reconstrucción inmediata con una placa o un colgajo musculocutáneo se debe considerar, con especial cuidado para evitar la infección posquirúrgica. En la realización de la cirugía, se debe reconocer que la remodelación ósea anormal causada por el tratamiento de BF es probable que afecte la fijación de las placas de reconstrucción.

La oxigenoterapia hiperbárica (OHM), que ha sido desarrollado para ayudar a la cirugía y los medicamentos antibacterianos, se muestra de manera eficiente para mejorar la cicatrización de heridas

OHM se ha utilizado para el tratamiento de la necrosis por radiación, o la osteomielitis crónica de la mandíbula durante los últimos 20 años. Debido a que una de la causa de BRONJ es la inhibición de los osteoclastos, de los cuales la diferenciación, la función y la vida están regulados por moléculas de señalización sensibles al oxígeno reactivo, OHM puede tener efectos terapéuticos en BRONJ. Sin embargo, los resultados para los efectos de la OHM sobre la BRONJ varían, y la eficacia aún no ha sido determinada.

Otras intervenciones terapéuticas

BRONJ puede mejorar mediante la inyección subcutánea de la proteína relacionada con la hormona parotídea (PTH-rP) recombinante y bortezomib, un inhibidor del proteasoma utilizado en el mieloma múltiple. Se necesitan más estudios para verificar la eficacia de estos tratamientos. (Toshiyuki, 2010)

- **Protocolo odontológico en paciente**

Debido a la cicatrización tardía en pacientes con BRONJ, los accesos quirúrgicos no son recomendados

- Algunos pacientes responden con antibioticoterapia, siendo útil algunas penicilinas entre las que se destacan la amoxicilina combinada con ácido clavulánico y la sultamicilina, conjuntamente con irrigaciones locales con clorhexidina al 0,12%.
- Otros casos requieren un desbridamiento mínimo de la lesión, que debe ser realizado para eliminar los bordes óseos agudos hasta conseguir tejido vascularizado.
- Dispositivos removibles intrabucales son recomendados para proteger a la lesión de futuros traumas
- Estos pacientes pueden presentar infección fúngica, por lo que en estos casos se recomienda realizar estudios de cultivo y se opta generalmente por tratamientos con nistatina oral. Como siempre, una buena historia clínica nos alertará de la posible situación de riesgo del paciente, en este caso asociado a la toma de un fármaco. El mejor tratamiento consiste en la prevención de los posibles riesgos. Ante cualquier intervención quirúrgica a nivel bucal, es importante informar al paciente del riesgo inherente a la medicación que toma o ha tomado y acreditarlo mediante la firma del consentimiento informado.

Los pacientes deberán conocer que si están tomando BF por vía oral, el riesgo de osteonecrosis es menor que si los recibieran por vía intravenosa. También deberán saber que el riesgo es proporcional al tiempo que llevan recibiendo el tratamiento y que para disminuir este riesgo es muy importante mantener una buena higiene bucal, no tener hábitos nocivos y realizar controles odontológicos periódicos. Deberán conocer que en la actualidad no existe ninguna técnica que determine de forma eficaz el riesgo de cada paciente. Y deberán tener presente que ante la menor sensación de molestia o ante una lesión ósea en la boca deberán acudir inmediatamente a su odontólogo, puesto que el tratamiento precoz, mejora sensiblemente la evolución de estas lesiones. (Toshiyuki, 2010)

## JUSTIFICACIÓN

Es indiscutible el valor de los BF en pacientes oncológicos con metástasis óseas; ya que aumentan la supervivencia y reducen las complicaciones esqueléticas, así como el dolor asociado a las mismas, mejorando su calidad de vida.

Los BF, al igual que la Dx es usada para tratar inflamaciones y enfermedades autoinmunes como la artritis reumatoide, también se le suministra a los pacientes de cáncer que están sometidos a quimioterapia para contrarrestar ciertos efectos secundarios de su tratamiento antitumoral, por lo que no es posible dejar de prescribir estos medicamento y habrá que paliar los efectos adversos que estos producen, entre ellos el más importante: la BRONJ.

La BRONJ es un efecto que podemos observar los dentista cuando alguno de estos pacientes medicados acuden a nuestra consulta, por lo que es importante establecer la incidencia de esta en nuestro país y por otro lado; establecer un modelo experimental que nos permita conocer certeramente las condiciones en las que la BRONJ se desarrolla, para poder prevenirla o tratarla adecuadamente.

El establecimiento de un modelo animal que se asemeja a las condiciones clínicas de BRONJ en humanos, es importante para examinar el mecanismo de la BRONJ así como, posteriormente diseñar nuevas intervenciones terapéuticas.

Actualmente no existe un modelo animal estándar de BRONJ. En una revisión de la literatura, los principales modelos experimentales utilizados para estudiar la inducción de BRONJ muestran gran variabilidad; desde los animales de experimentación, el tipo de intervención, el tipo de BF y la forma de administración, dosis, tiempo de aplicación, asociación con otro fármaco y el trauma previo. La mayoría de los estudios coinciden en realizar un procedimiento quirúrgico mayor como la extracción dental, pero ninguno con un procedimiento poco traumático.

Con este estudio esperamos aumentar el conocimiento sobre la fisiopatología de la BRONJ. En particular, la incidencia de BRONJ después de los tratamientos dentales poco traumáticos, así como encontrar una explicación a aquellos casos reportados en la literatura como “espontáneos” en los que los pacientes presentaban la patología sin haber acudido al dentista. Más adelante, este diseño también permitirá la prueba de diferentes terapias para la prevención y tratamiento de la BRONJ.

## HIPÓTESIS

---

Las ratas medicadas con Ácido Zoledrónico en combinación con Dexametasona (AZ-DX) desarrollaran BRONJ después de un procedimiento quirúrgico mínimamente invasivo en el que únicamente solo será retirada mucosa y periostio.



## OBJETIVOS

### Objetivo general

- Desarrollar un modelo experimental animal de BRONJ después de un procedimiento quirúrgico sencillo y mínimamente invasivo.

### Objetivos particulares

- Observar la incidencia de aparición de BRONJ en nuestro modelo experimental después de un procedimiento quirúrgico sencillo y mínimamente invasivo previa medicación con BF y en combinación con DX.
- Observar si la remoción de sólo, y únicamente mucosa y periostio causa BRONJ después de 7 y 21 días de estudio.
- Analizar y comparar las características histológicas de la zona donde se realizó la intervención quirúrgica, en los diferentes grupos de estudio.

## METODOLOGÍA

Todos los procedimientos con animales se realizaron con apego a las normas de Bioética y a la Norma Oficial Mexicana NOM-062-ZOO-1999, así como con la autorización del comité de Bioética de nuestra facultad durante el periodo de experimentación se mantuvieron en el Bioterio de la FES Iztacala con una temperatura de 21° - 27°, una humedad de 45 – 55% en un fotoperiodo de 12/12 hrs con acceso ad libitum al agua y alimento.

### Grupos:

Se realizaron en total 8 grupos de estudio (n=3) de Ratas Wistar Macho con un peso entre 200/250mg en dos tiempos de estudio: 7 y 21 días.(tabla 4.)

Grupo 01	Grupo 02	Grupo 03	Grupo 04
7d: Ratas Wistar con AZ mas DX	7d: Ratas Wistar con DX	7d:Ratas Wistar con AZ	7d:Ratas Wistar Control
21d: Ratas Wistar con AZ mas DX	21d: Ratas Wistar con DX	21d: Ratas Wistar con AZ	21d: Ratas Wistar Control

**Tabla 4.** Clasificación de los 8 grupos de estudio y sus diferentes tiempos con un total de 24 Ratas Wistar empleadas.

### Material

#### Material estándar

- Bata obligatoria
- Cubrebocas
- Sanitas
- Apósitos quirúrgicos
- Campos quirúrgicos
- Jabón
- Solución para limpieza del lugar (hipoclorito de sodio 0.12%)
- Guantes
- Algodón o gazas

#### Material pre operatorio

- Dexametasona (1mg/kg)
- Ácido Zoledrónico (66µL como dosis traslacional)

### Material para procedimiento quirúrgico

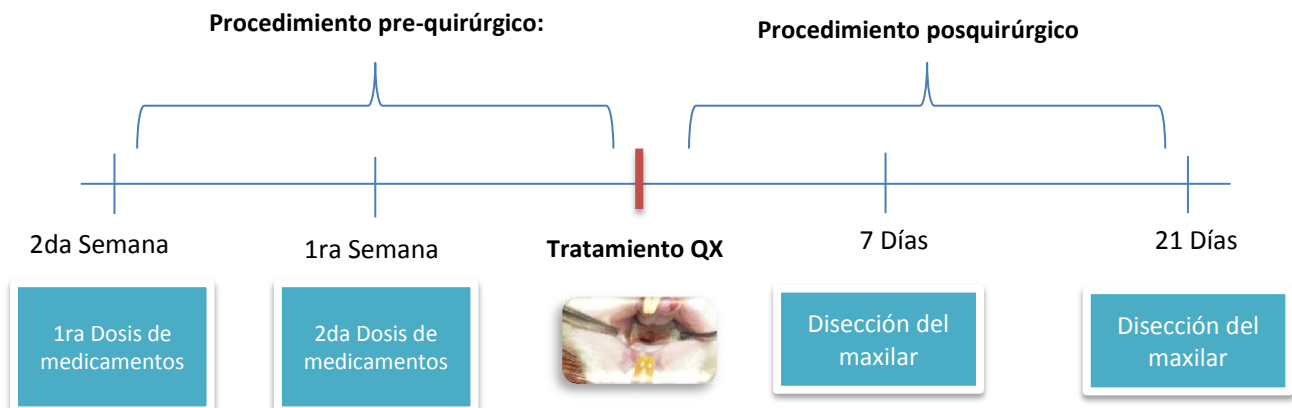
- Ketamina (60mg/kg)-Xilazina(7mg/kg)
- 60 Jeringas (tipo tuberculina)
- Tabla de madera de 34cmx28cm
- Antiséptico antes del procedimiento (yodo)
- Tubos capilares modificados 1.5 mm de luz como dispositivos quirúrgico para realización del defecto quirúrgico
- Elevadores de uso odontológico
- Elevador modificado para su uso en animales
- Pinzas de disección
- Pinzas de algodón
- Cinta adhesiva
- Fuente de Luz

### Material para disección

- Tijeras, pinzas para disección
- Jeringa para lavar las muestras
- Contenedor para lavar muestras
- Frascos etiquetados
- Solución fijadora

### **Procedimiento pre-quirúrgico:**

Dos semanas previas a la intervención se administraron de acuerdo al grupo de estudio los BF ácido Zoledrónico (Zometa® 4 mg NOVARTIS BIOSCIENCES PERU S.A) una dosis de 66µL (52.8 µg) de por rata (Aghaloo T. e., 2011 ) y Dexametasona (ALIN® 8mg/2ml CHINOIN, S.A de C.V solución inyectable) 1mg/kg (López-Jornet , 2011) por vía intramuscular con una jeringa tipo tuberculina en el musculo gemelo derecho de la rata. A las ratas se les peso previamente para determinar la dosis exacta.



**Fig. 4** Línea del tiempo donde se señalan los diferentes tiempos pre- pos tratamiento quirúrgico.

### Procedimiento quirúrgico:

Pasado el tiempo de la colocación de la dosis (fig.4) se realizó el procedimiento quirúrgico con lo siguiente:

1. Se anestesiaron las ratas con Ketamina y Xilazina (jeringas independientes) con una dosis de acuerdo a su peso.(tabla 5)

Dosis de Ketamina			
60mg	————	1000mg	
X	—	Peso del animal	
		→	
		100mg	————
		Resultado	————
			X mL
Dosis de Xilazina			
7mg	————	1000mg	
X	—	Peso del animal	
		→	
		20mg	————
		Resultado	————
			X mL

**Tabla 5.** Tabla utilizada para el cálculo de la dosificación del analgésico y el sedante.

2. Una vez anestesiadas pasados 4min se colocaron en una base de madera, deteniendo sus extremidades con cinta adhesiva (fig. 5), y con hilo cáñamo se sostuvieron los incisivos para abrir la cavidad bucal, con una pinza de exploración se separaron los carrillos para obtener una mejor visión del campo de trabajo (fig. 6).

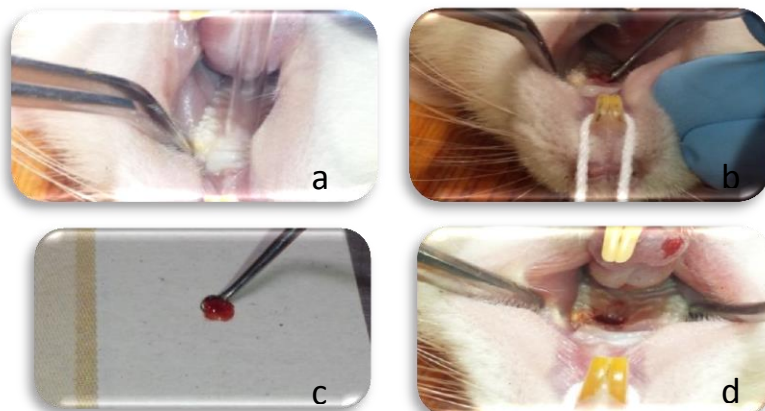


**Fig. 5.** Rata anestesiada colocada en la base de madera previamente diseñada



**Fig. 6.** Apertura de la cavidad bucal

3. Posteriormente, con el tubo capilar modificado (de 0.5mm de diámetro) se realizó la lesión, entre el 1ero. y 2ºdo molar antes de tocar el rafe medio, se retiró obteniendo así una lesión redonda de 1.5 mm de diámetro y con el excavador de uso dental afilado se retira la mucosa y se raspa el hueso hasta retirar el periostio (fig. 7).



**Fig. 7** a) Colocación de tubo capilar modificado, b,c) eliminación de la mucosa, d) raspado del hueso

4. Se realizó hemostasia con presión en el área de la herida con torundas de algodón pequeñas.
5. Por último se retiró el hilo cáñamo de los incisivos, se retirara de la base de madera, colocándola en observación por 30 min aproximadamente para descartar alguna reacción posterior a la anestesia.
6. Se mantuvo en observación todos los días.

### Parámetros de evaluación clínica

Posterior a la intervención quirúrgica y del tiempo indicado estudio se evaluó la mortalidad, morbilidad, la presencia de cicatrización o reepitelización así como también necrosis; con apoyo de las fotografías *post mortem* inmediatas

La reepitelización de heridas se evaluó macroscópicamente, y el campo quirúrgico fue fotografiado 7 y 21 días después de la operación. La curación de la mucosa se clasificó en dos grupos: la curación sea completa cubriendo con mucosa normal, o ulceración de la mucosa

Otro parámetro es la presencia de necrosis, que se evalúa de acuerdo a la coloración de la herida, el grado de exposición ósea y la presencia de mal olor y/o supuración (tabla 6)

<b>Osteonecrosis severa:</b>	Hay presencia de hueso expuesto que tienen cambio de color de verde a amarillo y que en el tamaño del efecto se observa de dimensiones mayores a las realizadas, hueso necrótico, movilidad dental en los dientes contiguos.
<b>Osteonecrosis moderada:</b>	Hay exposición ósea, el hueso se observa en una coloración de verde a amarillenta, mal olor, presencia de supuración
<b>Osteonecrosis Leve:</b>	Evidencia de exposición ósea, presencia de fistula en la mucosa con ligero enrojecimiento de la misma, puede haber infección en el área de los tejidos blandos.
<b>Sin necrosis:</b>	No hay evidencia de exposición ósea, es decir se observa sano

Tabla 6. Parámetros de evaluación presencia de necrosis

### Procedimiento posquirúrgico:

Posterior al tiempo indicado de estudio se realizó el sacrificio colocando los animales en sobre-exposición a CO<sub>2</sub>, por un periodo de 15min (fig. 8)

Una vez que no respire se procedió a cortar los carrillos tratando de liberar la maxila con ayuda de unas tijeras de corte evitando fracturar el maxilar, cortando alrededor el tejido blando



Fig. 8. Sacrificio con CO<sub>2</sub>

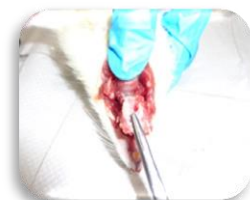


Fig. 9. Disección del maxilar

(fondo de saco) y la parte anterior la zona incisiva (fig. 9)

Se realizó una serie de fotografías para la evaluación clínica de las maxilas en el área de la lesión, observando si había o no infección y la repitelización.

Ya extraído la maxila, se lavó a chorro con agua y se colocó en un fijador (paraformaldehído al 4%) colocándolo en refrigeración durante 24 horas y se tomó radiografía.

### Evaluación histopatológica

Posteriormente se lavó la muestra y se colocó en Ácido Etilendiaminotetracético (EDTA) a pH 7.4 para descalcificar las muestras por un periodo de 1 semana o más según el control radiográfico (fig.10), procurando cambiar el EDTA una vez por semana. Ya descalcificadas se realizó la deshidratación (anexo 1)

La muestra se orientó de tal forma, para visualizar ambos molares tanto del lado derecho como el izquierdo realizando un corte coronal, teniendo como referencia la parte anterior de zona incisiva de la rata (fig. 11). Con ayuda de un cubo metálico ancho para facilitar la toma del cubo al momento de realizar el corte en el micrótopo. Se realizaron cortes en micrótopo (LEYCA) a un grosor de 7 micras con la técnica de flotación con los porta objetos previamente polinizados.

A cada inclusión o cubo se realizó 5 cortes por cada portaobjeto (fig.12) haciendo una serie de un total de 10 o 12 portaobjetos, los seleccionados para realizar tinción H-E fueron el número de porta 1-5-10 para saber si se observaba o no el área de la lesión (fig. 13)



Fig. 10 Control radiográfico



Fig. 11 Inclusión de la muestra

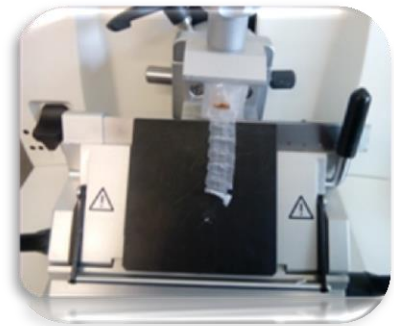


Fig. 12 Cortes en el micrótopo (5 cortes por portaobjetos)



Fig. 13 Selección de portaobjetos para la tinción

Previo a la tinción se desparafinaron las laminillas en el horno a 65° durante media hora. Para el estudio histológico de las muestras, fueron teñidas mediante tinción de Hematoxilina – Eosina (Anexo 5). Se utilizó microscopio óptico “MOTIC BA310” además del programa “IMAGESMOTIC 2.1”. Se tomaron fotografías panorámicas a 4x, 10x y 40x. dependiendo del área de la lesión.

## RESULTADOS

### Resultados clínicos:

De los 24 animales experimentales intervenidos, ninguno murió durante o después de la intervención quirúrgica por lo tanto el índice de mortalidad fue 0%.

En el grupo a los 7 días con AZ/DX, en el promedio de los especímenes se observó edema moderado en la mucosa palatina, el área de la herida estaba ligeramente enrojecida y no había aún evidencia de reepitelización, es decir, la herida continuaba abierta. No hubo evidencia de necrosis ya que el área de la herida se observa color rosa pálida o ligeramente enrojecido en los bordes, no hubo evidencia de sangrado ni hemorragia en este grupo, no hubo mal olor ni supuración. Sin embargo la herida parecía ligeramente más grande de la que inicialmente se trazó, la mucosa alrededor de la herida se observaba pálida.

Del grupo a los 7 días con DX, en promedio de los especímenes no se observó presencia de sangrado ni infección, en el área de la herida se observó circunscrita sin sangrado, reepitelizado solo en los bordes. No hubo evidencia de necrosis de acuerdo al área de la herida que se observa sana del color normal de la mucosa tendiendo a un color rosa pálido, no hubo evidencia de sangrado ni hemorragia en este grupo, no hubo mal olor ni supuración.

En el grupo de 7 días con AZ, se observó presencia de edema moderado en la mucosa palatina, No hay reepitelización evidente, incluso puede haber aumento de la exposición ósea, se observa necrosis con una herida más grande a la realizada, la mucosa alrededor de la herida se observaba enrojecida.

En el grupo a los 7 días control, en promedio de los especímenes con presencia de edema en el área de la mucosa palatina paralela a la herida, el área de la herida estaba ligeramente enrojecida y no había aún evidencia de reepitelización. No hubo evidencia de infección y/o necrosis ya que el área de la herida se observa sana del color normal de la mucosa tendiendo a un color rosa pálido, no hubo evidencia de sangrado ni hemorragia en este grupo, no hubo mal olor ni supuración.

En el grupo a los 21 días con AZ/DX, en el promedio de los especímenes se observó presencia de edema moderado en la mucosa palatina, el área de la herida estaba ligeramente enrojecida y sí bien la reepitelización era pobre, está ya cubría más del 50% del defecto; no había mal olor pero el color del hueso sin epitelio era más amarillento

Del grupo a los 21 días con DX, en promedio de los especímenes no hubo presencia de sangrado ni infección, en el área de la herida que aún no terminaba la reepitelización pero que ya abarcaba más del 50% de la herida que se observó sana.

En este grupo de 21 días con AZ, la herida no cerró y había una clara exposición de hueso necrótico. No había supuración pero el color del hueso expuesto era verdoso.

En el grupo a los 21 días control, se observó un cierre de la herida casi en su totalidad con mucosa de apariencia sana. No se observó evidencia de necrosis ya que el área donde incluso era difícil observar la herida hecha.

En general, sobre los resultados clínicos podemos decir que, aunque a 7 días las diferencias no resultan marcadas entre los grupos y es solo el grupo 03 de AZ parece tener unos efectos más notorios, a los 21 días estas diferencias se amplían resultando evidentes los hallazgos observados entre el control y los grupos experimentales, y solo hay necrosis en el grupo 03 (tabla 7).

Las imágenes presentadas a continuación (fig.12) solo son imágenes representativas y en algunas de ellas la palidez de la mucosa es porque fueron post mortem y/o post fijación.

Grupo	Fármaco	Cobertura de la zona	Lesiones necróticas macroscópicas		Continuidad del epitelio	
			Sí	No	Si	No
Grupo 01 7 días 21 días	AZ+DX	Si	8	0	0	8
		Si	10	0	0	10
Grupo 02 7 días 21 días	DX	Si	0	10	8	0
		No	0	10	10	0
Grupo 03 7 días 21 días	AZ	Si	10	0	0	9
		Si	10	0	0	10
Grupo 04 7 días 21 días	No	Si	0	10	9	0
		No	0	10	10	0

**Tabla 7.** Comparación de resultados clínicos acuerdo a los diferentes tiempos de estudio, en los parámetros de las lesiones necróticas macroscópicas y continuidad del epitelio la escala de evaluación de 0 a 10



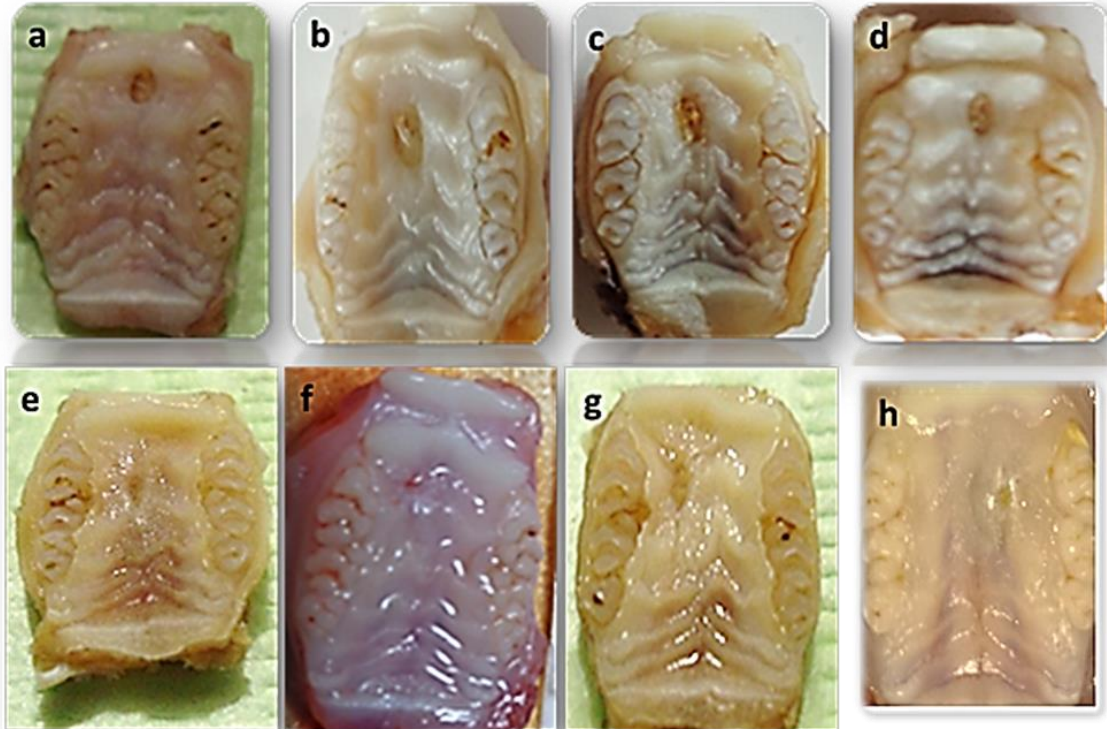


Figura 12. Se puede observar la imagen macroscópica representativa de los diferentes grupos a 7 días: a) Grupo 01 AZ DX, b) Grupo 02 DX, c) Grupo AZ y d) Grupo Ct. A los 21 días: e) Grupo 01 AZ DX, f) Grupo 02 DX, g) Grupo AZ y h) Grupo Ct.

## Resultados histológicos

Podemos observar los cortes representativos obtenidos del grupo 01 AZ dx a 7 días (fig. 13). En la fotografía a) Se observa la imagen panorámica de la lesión que se encuentra abierta y no hay continuidad en el epitelio, el hueso que se encuentra resulto frágil al corte histológico pero se encontraba presente, en los laterales de la imagen están las estructuras dentales que corresponden a los primeros molares de cada lado; observamos la discontinuidad del epitelio, por debajo de este el hueso y debajo lo que parecen ser células de infiltrado inflamatorio. b) a un aumento de 40X observamos el hueso que se encuentra con lagunas osteocitarias vacías con gran espacio de matriz extracelular entre ellas, la matriz ósea se observa avascular y con pocas células a la periferia, se observa hueso de aspecto condrocítico, con algunas lagunas vacías y otras celulares se ven más juntas, es decir con menos matriz extracelular entre ellas, observamos algunos osteoclastos a la periferia que probablemente estén activos resorbiendo este hueso en el área del defecto. En general podemos decir que hay evidencia histológica de Osteonecrosis en el defecto

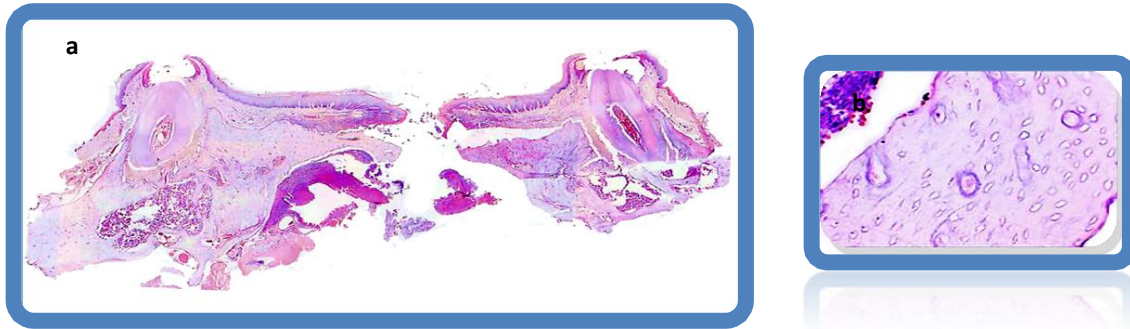


Fig. 13. Imagen vista al microscopio del grupo 01 AZ DX 7 días a)4x y b) 40x.

En la Figura 14 observamos los cortes representativos obtenidos del grupo 02 con DX a 7 días. En la imagen a) Observamos una vista panorámica del defecto que hemos creado; podemos ver que no hay continuidad en el epitelio, el hueso que se encuentra resulto frágil al corte histológico pero se encontraba presente; b) a un aumento de 40X observamos el hueso sano, con lagunas ocupadas por osteocitos que son equidistantes entre sí, hay zonas a la periferia con un alto contenido celular que corresponde a la médula ósea y algunas de las células observadas tienen forma osteoblastoide. En general podemos decir que en el conjunto de los especímenes de este grupo hay evidencia de cicatrización y del comienzo de la regeneración ósea, por lo que no hay Osteonecrosis, estos datos no coinciden del todo con los hallazgos clínicos pues en el momento del sacrificio la sangre en el área pudo haber sesgado nuestros hallazgos.

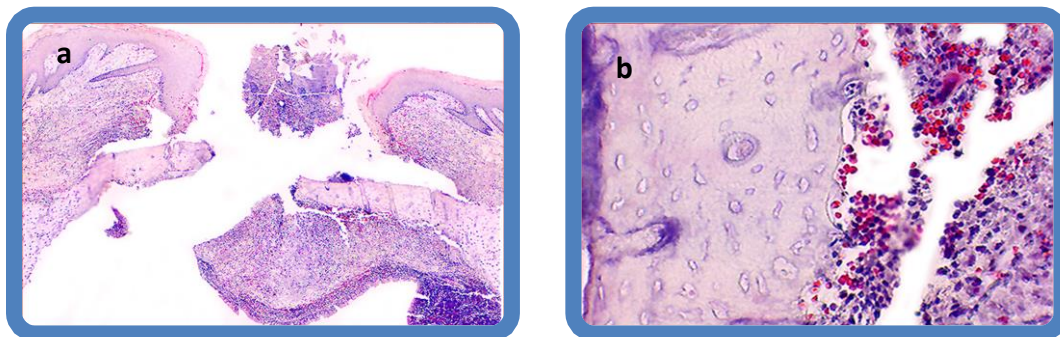


Fig. 14. Imagen vista al microscopio del grupo 02 DX 7 días a)10x y b) 40x.

En la Figura 15 observamos los cortes representativos obtenidos del grupo 03 AZ a 7 días. En la fotografía a) Se observa una imagen panorámica de la lesión que se encuentra abierta, no hay continuidad en el epitelio y en el hueso lo que hace notorio que el defecto no cicatrizo ni en tejidos blandos ni duros, en los laterales de la imagen están las estructuras dentales que corresponden a los primeros molares de cada lado; en la figura b) observamos a detalle en la imagen la discontinuidad del epitelio, por debajo de este el hueso y debajo lo que parecen ser células de infiltrado inflamatorio. En la imágenes c), d) y e) a un aumento de 40X observamos el hueso de apariencia necrótica, que en c) se puede observar como la mayoría de las lagunas

osteocitarias se encuentran vacías con gran espacio de matriz extracelular entre ellas, la matriz ósea se observa avascular y con pocas células a la periferia, en d) se observan gran cantidad de células de origen inflamatorio, muy probablemente linfocitos. Y en la imagen e) se encuentran la mayoría de lagunas osteocitarias vacías, solo en algunas se pueden ver los osteocitos. En general, podemos decir que hay evidencia histológica de Osteonecrosis en el defecto

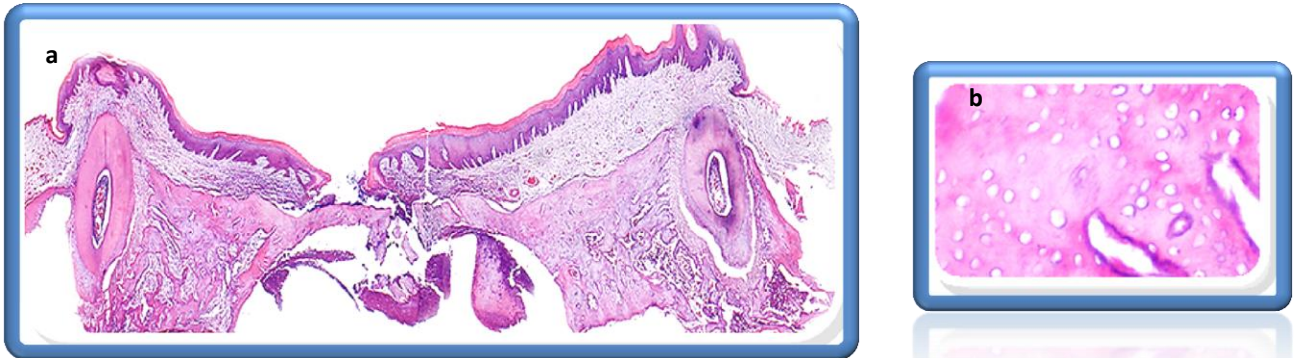


Fig. 15. Imagen vista al microscopio del grupo 03 AZ a 7 días a)4x y b) 40x.

En la Figura 16 observamos los cortes representativos obtenidos del grupo 04 Ct a 7 días. En la imagen a) Observamos una vista panorámica del defecto que hemos creado; podemos ver que hay cierre y pero no continuidad en el epitelio, debajo del cual se observa intacto el tejido conectivo y el hueso, en los laterales de la imagen se observan los primeros molares de cada lado; en la figura b) a un aumento de 40X observamos el hueso sano, con lagunas ocupadas por osteocitos que son equidistantes entre sí, hay zonas con un alto contenido celular que corresponde a la medula ósea y algunas de las células observadas tienen forma osteoblastoide. Es de suma importancia la rectificación del procedimiento histológico ya que, creemos que la discontinuidad del epitelio se debe a este, sin embargo podemos afirmar que no hay hallazgos histológicos de osteonecrosis.

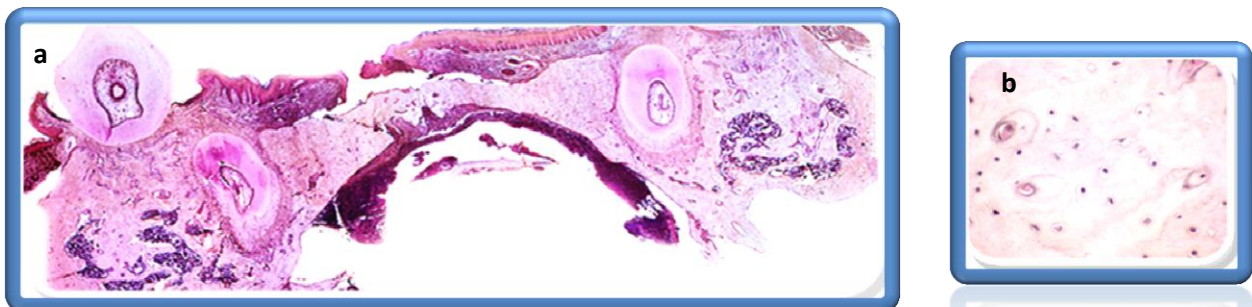


Fig. 16. Imagen vista al microscopio del grupo 04 Ct 7 días a)4x y b) 40x.

En la figura 17. Se observa la imagen de la lesión, podemos ver que esta cerró (cicatrizó) y que hay continuidad en el epitelio, debajo del cual se observa intacto el tejido conectivo y el hueso, el hueso presenta una ligera discontinuidad en el tejido; b) a un aumento de 40X observamos la discontinuidad del epitelio, por debajo de este el hueso y debajo lo que parecen ser células de infiltrado inflamatorio, el hueso que se encuentra con lagunas osteocitarias vacías con gran espacio de matriz extracelular entre ellas, la matriz ósea se observa avascular y con pocas células a la periferia, se observa hueso de aspecto condrocítico, con algunas lagunas vacías y otras celulares se ven más juntas. En general, podemos decir que hay evidencia histológica de Osteonecrosis en el defecto.

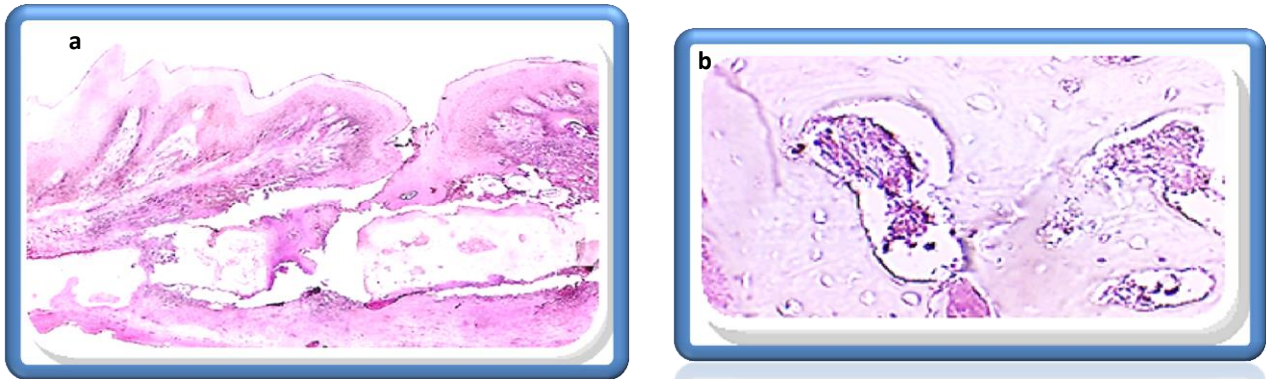


Fig. 17. Imagen vista al microscopio del grupo 02 DX 7 días a)4x y b) 40x.

En la figura 18. Podemos observar los cortes representativos obtenidos del grupo 02 AZ DX a 21 días, donde podemos observar en a) se Observamos una vista panorámica del defecto que hemos creado; podemos ver que esté finalizó su reepitelización, debajo del epitelio se observa intacto el tejido conectivo y el hueso, observamos que la lesión ha cicatrizado casi completamente y que solo en el hueso presenta una ligera discontinuidad en el tejido; y b) a un aumento de 40X observamos el hueso sano, con lagunas ocupadas por osteocitos que son equidistantes entre sí, hay zonas a la periferia con un alto contenido celular que corresponde a la médula ósea y algunas de las células observadas tienen forma osteoblastoide. En general, podemos decir que en el conjunto de los especímenes de este grupo hay evidencia de cicatrización y del comienzo de la regeneración ósea, por lo que no hay Osteonecrosis

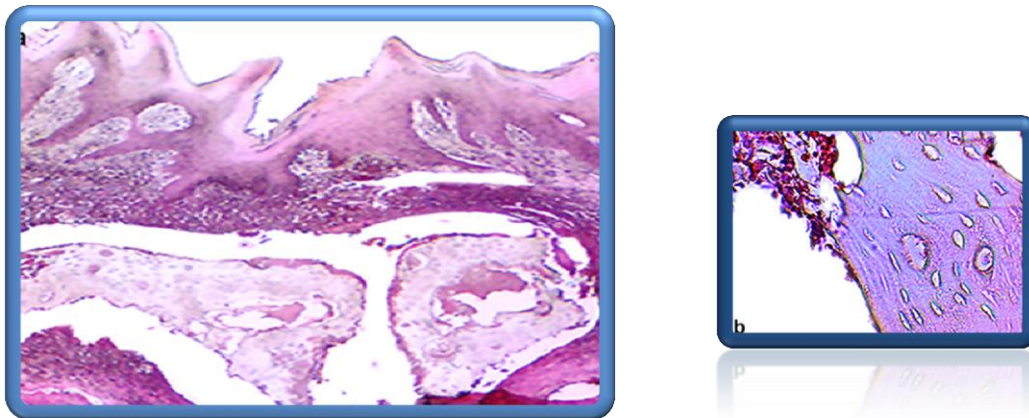


Fig. 18. Imagen vista al microscopio a 10x, o 40x, dexametasona 21 días

En la Figura 19 observamos los cortes representativos obtenidos del grupo 03 AZ a 21 días, aun continuamos los análisis pero estas imágenes no nos dejan lugar a duda de que en coherencia con los resultados clínicos obtenidos en este grupo hay evidencia de necrosis, que en los demás grupos no se observó, incluyendo el grupo mixto de AZ mas DEX. En la fotografía a) observamos a detalle la continuidad del epitelio, por debajo de este el hueso donde no hay continuidad ósea. En la imágenes b) a un aumento observamos el hueso que se encuentra la mayoría de las lagunas osteocitarias vacías con gran espacio de matriz extracelular entre ellas, la matriz ósea se observa avascular y con pocas células a la periferia. En general, podemos afirmar que hay evidencia histológica de Osteonecrosis en el defecto.

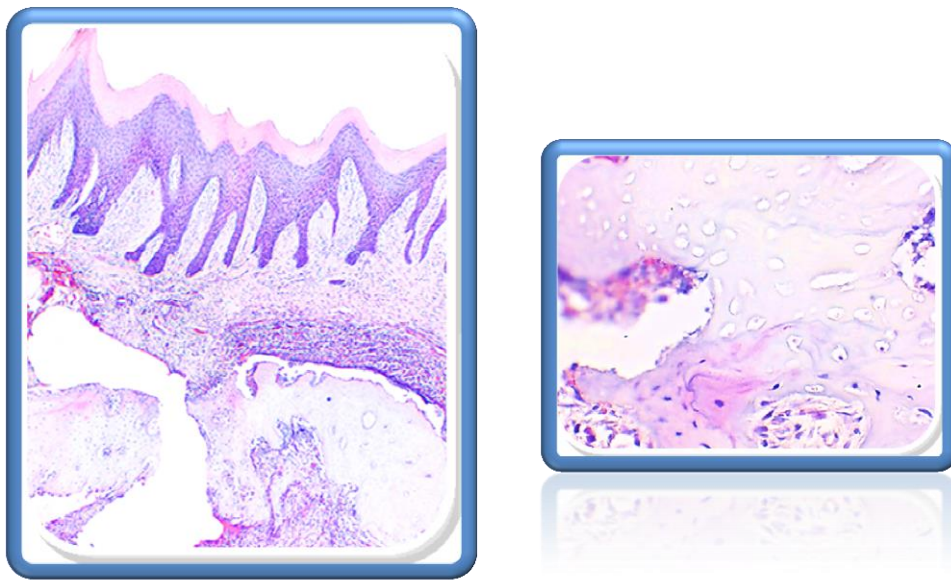


Fig.19 Imagen vista al microscopio a 10x-40x A.Z por 21 días

En la Figura 20 observamos los cortes obtenidos del grupo 04 Ct a 21 días. En la imagen a) Observamos una vista panorámica del defecto que hemos creado; podemos ver que hay cierre continuidad en el epitelio, debajo del cual se observa intacto el tejido conectivo y el hueso, en los laterales de la imagen se observan los primeros molares de cada lado; en la figura b) a un aumento de 40X observamos el hueso sano, con lagunas ocupadas por osteocitos que son equidistantes entre si, hay zonas con un alto contenido celular que corresponde a la medula ósea y algunas de las células observadas tienen forma osteoblastoide. Sin embargo podemos afirmar que no hay hallazgos histológicos de osteonecrosis.

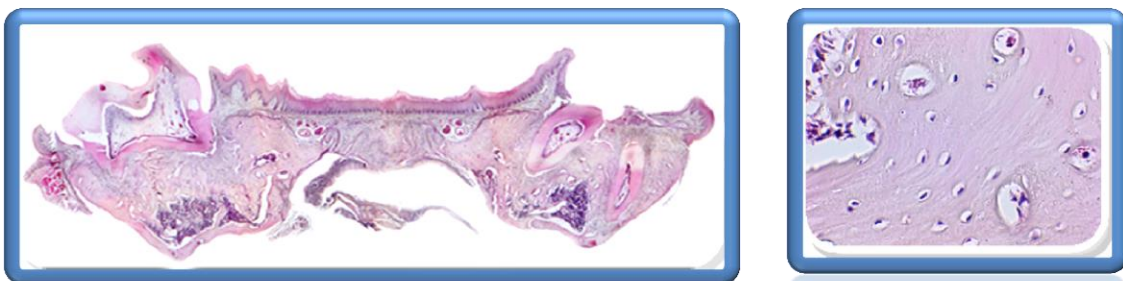


Fig. 20 imagen panorámica vista al microscopio a 4x-40x control

## DISCUSIÓN

Desde el reconocimiento a finales del año 2003 de los efectos adversos que induce la administración de amino-Bifosfonatos sobre los maxilares, ha ido apareciendo en la literatura internacional numerosas series de casos de cuyo análisis se han obtenido evidencias importantes.

Las primeras publicaciones se publicaron en el año 2003, Marx y cols. en su estudio identificó 36 casos de exposición ósea dolorosa en la mandíbula, maxilar, o ambos, en pacientes que estaban recibiendo pamidronato (Aredia; Novartis Pharmaceuticals, East Hanover, NJ) o zoledronato (Zometa, Novartis Pharmaceuticals). La mayoría de los pacientes presentaban hueso avascular expuesto, con dolor en la mandíbula (80,5%), en el maxilar superior (14%), o ambos (5,5% 0063); entonces, se reconoció por primera vez la necrosis avascular asociada al uso de pamidronato en pacientes con mieloma múltiple. Ruggiero y cols. en el año 2004 analizaron 63 casos de BRONJ. Veintiocho de los 63 pacientes tenían mieloma múltiple, 20 pacientes tenían cáncer de mama, 3 tenían cáncer de pulmón, y 1 paciente plasmocitoma y leucemia. Cincuenta y cuatro de 63 pacientes informaron una extracción dental reciente en el sitio necrótico, mientras que los restantes nueve pacientes tuvieron exposición ósea aparentemente espontánea, por ello, Ruggiero propone que el mecanismo por el cual los Bf podrían comprometer la vascularización del hueso puede estar relacionado con su efecto sobre los osteoclastos, osteocitos en la necrosis avascular. En sus resultados de cultivos bacterianos, estos fueron reportados como flora oral normal en todos los casos. El tratamiento de las lesiones necróticas mandibulares fue conservador hasta la resección quirúrgica de la zona afectada. (Biasotto, 2010)

Bagan y cols. en el año 2005., recogieron la información epidemiológica de 10 pacientes en la Comunicada Valenciana, todos enfermos oncológicos con metástasis ósea, que habían recibido diferentes quimioterápicos junto con AZ y/o pamidronato. A pesar de la información previa divulgada por Marx en el año 2003, la prudencia de los autores de este trabajo les llevó a evitar la palabra Bifosfonato como título del mismo. Un año después, el mismo autor publicó la experiencia sobre 20 casos de lo que ya denomina osteonecrosis asociada al empleo de Bf. (Pelaz, 2014)

Recientemente Pelaz y cols., en el año 2014, publicaron un estudio los casos recogidos de BRONJ en un hospital de tercer nivel durante 8 años, evaluando las principales variables en relación con la enfermedad, que fueron: el Bifosfonato empleado y los

factores de riesgo locales y o generales que pudieran actuar como desencadenantes en la patogénesis de la BRONJ. Reportaron que recogieron un total de 70 casos de Osteonecrosis, de ellos 44 mujeres y 26 varones, con una media de 66.8 años de edad, y 18 pacientes habían recibido un amino-Bifosfonato por vía oral, y 52 por vía intravenosa. En el 68.57% de los enfermos (48 pacientes) el AZ (Zometa, Novartis Pharmaceuticals, East Hanover, NJ) fue el fármaco que más se asoció con la presentación de la Osteonecrosis. En dos pacientes, el fármaco empleado fue el pamidronato (Aredia, Novartis Pharmaceuticals, East Hanover, NJ, y en otros dos pacientes se administraron el AZ y pamidronato en diferentes momentos del tratamiento. De las conclusiones a las que llegó Pelaz y cols. fueron que el aledronato (Fosamax, Merk, WhitehouseStation, NJ) y el ibadronato (Bonviva, Roche, Basilea Suiza) fueron los amino-Bifosfonatos orales que indujeron la aparición de BRONJ. Entre los factores generales, un número significativo de pacientes presento tratamiento concomitante con corticoides. La patología más frecuentemente observada fue el cáncer de mama (20 casos) seguida por la osteoporosis (18 casos) y el mieloma múltiple (16 casos), en el 67.1% de los pacientes pudo identificar la existencia de un factor local desencadenante de osteonecrosis; el más frecuente de todos ellos, fue la existencia de un antecedente de exodoncia que presentaron 48.6% de los enfermos, pero también encontraron una asociación entre traumatismos protésicos y el desarrollo de la Osteonecrosis en 15.7% de los pacientes, asociación que no es nada desdeñable; y con otro tipo de antecedentes de manipulaciones dentarias como tratamientos de conductometría que fueron observados en 2 pacientes, y por último, tratamientos de Implantología que resultaron ser el desencadenante en otros 2 de los pacientes.

La exposición ósea fue la manifestación clínica más frecuente, pero conviene enfatizar que hasta en 8 pacientes se pudo confirmar el diagnóstico de osteonecrosis sin que hubiera evidencia clínica de la existencia de hueso expuesto. La presencia de dolor y signos de infección como: sangrado y halitosis se reconocieron en 48.6 de los enfermos, de los cuales 21 generaron fistulas cutáneas o mucosas necróticas. (Pelaz, 2014)

Dicho estudio, es de suma importancia, ya que resalta la aparición de osteonecrosis cuando se ha dado un tratamiento mínimamente invasivo; esto coincide con nuestro estudio, pues nosotros también pudimos observar BRONJ después de una pequeña lesión no cruenta en mucosa. Por otro lado, el hallazgo que ellos hacen del AZ como el Bifosfonato que más veces desencadeno la BRONJ coincide con nuestro modelo pues es el medicamento que nosotros empleamos, al igual que en el estudio, fue medicado en combinación con corticoides.

Y aunque nuestra investigación fue realizada en un modelo animal, está sienta las bases para determinar y conocer a fondo la fisiopatología de la BRONJ, además de que tiene el potencial de ayuda a establecer estrategias de prevención y tratamiento en pacientes con BRONJ.

En experimentos previos, hemos observado las diferentes técnicas y procedimientos que realizaron otros autores y, en su mayoría ocasionaron un trauma quirúrgico mayor como es la extracción dental (Sonis et al., 2009, Senel et al., 2009, Biasotto et al., 2010, López-Jornet et al., 2011, Abtahi et al., 2012, entre otros). También observamos el uso de diferentes Bf como: López-Jornet y cols. en 2011 que usaron Pamidronato, también Aguire y cols. En el 2010, Abtahi y cols. en el 2012 y Conte Neto y cols. en el 2013 que utilizaron Alendronato; y en combinación con DX lo hicieron Sonis y cols. en el 2009, Bi y cols. en el 2010, López-Jornet y cols. en el 2011, así como Cankaya y cols. en el 2011 y Abtahi y cols. en el 2012.

Sonis y cols., en el año 2009, demostraron que “la mayoría” de los animales tratados con una combinación de DX y AZ desarrollaron BRONJ después de la extracción de los molares mandibulares o maxilares. (Abtahi, 2012); ellos realizaron el primer modelo en ratas intentando simular la BRONJ, en su modelo demostraron retraso en la curación de heridas con ulceración de la mucosa y secuestros óseos que ocurrieron después de la extracción de los dientes maxilares en ratas que recibieron AZ y DX. En sus resultados, ellos encontraron que, los animales que recibieron los dos medicamentos desarrollaron lesiones expuestas de hueso necrótico en porcentajes que variaron del 80 al 100% dependiendo de la localización y el esquema específico de dosificación. En el grupo al que solo aplicaron AZ los días 7 y uno antes de la extracción, la lesión solo apareció en el 60 % de los especímenes. (Sonis, 2009). Cabe mencionar, que en su modelo, elaboraron extracciones de los tres molares izquierdos, maxilares o mandibulares, creando con esto un trauma quirúrgico mayor, que conlleva a la pérdida de los parámetros para medir el tamaño de la lesión causada por la medicación, ya que en un trauma de esta índole es fácil el debilitamiento sistémico de los especímenes así como, que se presenten dificultades en su alimentación; comparando este trabajo con el nuestro, nosotros no realizamos una lesión tan invasiva ni agresiva para saber si existiese el desarrollo de BRONJ, esto incluso con el uso de ambos medicamentos en combinación. Al igual que en su modelo, los resultados reflejan lesiones expuestas, ulceración de las heridas y retraso de la curación, en nuestro estudio histológico se observa que no hay continuidad en el epitelio, hay evidencia de hueso necrótico, y encontramos lagunas osteocitarias vacías con gran espacio de matriz extracelular entre ellas, tanto en los grupos de 7 como a 21 días con AZ solo y en combinación con DEX.



López-Jornet y cols., en el año 2010, también informo que la administración combinada de DX y pamidronato resulto en BRONJ en ratas. (Abtahi, 2012). Ellos analizaron el efecto profiláctico de la penicilina en dosis de 0.1 ml/kg de peso en la aparición de lesiones óseas expuestas asociadas a la aplicación de DX (1 mg/kg) y pamidronato (3mg/kg tres veces por semana) y a la extracción de molares maxilares o mandibulares. En su grupo testigo (sin antibiótico) el porcentaje de lesiones con hueso necrótico expuesto fue de 34.6%, mientras que en el grupo que recibió la terapia antibiótica tres días antes de las extracciones y después durante 4 días, fue de solo el 9.61% con osteonecrosis sin presencia de cicatrización en la mucosa. (López-Jornet, 2011) Al igual que Sonis realizaron la extracción de los tres molares maxilares y mandibulares creando con ello un gran trauma quirúrgico. A diferencia con nuestro modelo es que no se trabajó con un antibiótico, pero los resultados que mostraron en su grupo testigo con la medicación combinada presentan similitudes con nuestros resultados, pues la evidencia de Osteonecrosis fue significativa.

Abtahi y cols., en el año 2012 desarrollaron un estudio con un total de 40 ratas macho Sprague. Todos los animales fueron sometidos a extracción dental, posterior a esta, se eliminó también un trozo de encía con bisturí. El corte de la encía corresponde a un triángulo equilátero con lados de aproximadamente 2mm, adyacente a la parte anterior de la herida de la extracción. Obtuvieron como resultados que todos los animales en el grupo tratado con alendronato-DX desarrollaron grandes lesiones de BRONJ. Los grupos de alendronato solo, así como los grupos control mostraron una mucosa suprayacente intacta en todas las ratas. (Abtahi, J, 2012), por lo que este modelo difiere de los demás y con el nuestro porque solo se administró Alendronato durante 14 días comenzando el día de la cirugía, nosotros creemos que por este motivo no hubo evidencia de BRONJ. En nuestro estudio se administró el medicamento dos semanas antes de iniciar a la cirugía en el cual, si hubo evidencia de BRONJ en la terapia combinada, y en el grupo donde solo se usó el Bifosfonato, aunque en dicho modelo los autores utilizaron alendronato; en tanto que, nosotros usamos AZ.

Biasotto y cols., en el año 2010 evaluaron un modelo animal donde cinco ratas Wistar recibieron por vía intravenosa AZ 0.04 mg una vez a la semana durante 5 semanas. Después de 2 semanas, los animales se sometieron a la extracción de un molar superior, la extracción se llevó a cabo mediante la perforación de alrededor del diente con una fresa, bajo irrigación continua con solución salina y se continuó hasta llegar a un defecto óseo de 4 mm de diámetro. Obtuvieron como resultado que todas las ratas tratadas con AZ mostraron una cicatrización ósea y mucosa deteriorada, la expansión

del defecto y exposición ósea; mientras que en su grupo control las ratas mostraron un proceso de curación fisiológica con la reepitelización del defecto óseo. (Biasotto, 2010). En nuestro modelo no fue necesario un defecto óseo tan grande, solo se realizó una lesión quirúrgica en mucosa de 1.5 mm de diámetro. Al igual que los autores clínicamente observamos la mucosa deteriorada, con exposición ósea y necrosis; comprobando así que no es necesario un trauma quirúrgico mayor para desarrollar BRONJ.

Aghaloo y cols., en el año 2011 desarrollaron un modelo animal de BRONJ donde la enfermedad periodontal agresiva fue inducida por la colocación de ligadura alrededor de la corona del primer molar superior derecho en presencia de AZ. Como resultado, observaron presencia de Osteonecrosis asociada con periodontitis inducida por ligadura y pérdida de hueso alveolar significativa en el grupo tratado con AZ. Los animales recibieron inyecciones intraperitoneales de 6.6 mg/Kg de AZ como dosis traslacional. Los animales continuaron recibiendo inyecciones de AZ durante 12 semanas más después de la colocación de la ligadura (Aghaloo T. , 2011) El examen histológico fue similar a nuestros resultados, pues ellos también, confirmaron hallazgos histológicos similares como: hueso necrótico con pérdida difusa de osteocitos y lagunas vacías, inflamación y la exposición a la cavidad oral. Es importante destacar que, las lesiones de rata eran sorprendentemente similares a las encontradas en los pacientes con BRONJ. De nuevo, coincidimos en que no necesaria la extracción o algún tratamiento quirúrgico mayor para evidenciar la presencia de osteonecrosis luego de la medicación de AZ. *Utilizamos la misma dosis que los autores, 6.6 mg/Kg esta dosis corresponde a 4-mg/60-kg dosis administrada mensualmente para los pacientes con cáncer para el control de enfermedades de los huesos.* La diferencia con nuestro estudio es que, nosotros ya no colocamos el bifosfonato posterior a realizar la lesión. Sin embargo, debido a la experiencia de los experimentos preliminares, en nuestro estudio hemos añadido el uso de DX solo o en combinación lo que podría explicar nuestra mayor tasa de presencia de BRONJ con lesiones en todos los casos En un estudio muy similar al de Aghaloo , Lei Li y cols. en el año 2014 menciona que los Bf inhiben la resorción ósea alveolar en la enfermedad periodontal progresiva, lo que podría beneficiar al tratamiento de la periodontitis, pero aumentar el riesgo de desarrollar BRONJ. (Lei Li, 2014)

Ma. ZY y cols., en el año 2014 desarrollaron un modelo de BRONJ en ratas utilizando pamidronato y DX combinado en un modelo de extracción dental y las proporciones de linfocitos y esplenocitos CD4 + y CD90 + fueron analizados por citometría de flujo en cada grupo, por lo que mostraron que las proporciones de linfocitos y esplenocitos CD4

+ y CD90 + fueron mucho más bajos en el grupo con pamidronato con DX que los grupos de tratados solo con pamidronato ó solo con DX sola. Los resultados del ensayo mostraron que el pamidronato podría inhibir la proliferación de linfocitos y esplenocitos, mientras que la DX podría aumentar el efecto inhibitor del pamidronato. Este estudio establece con éxito el modelo BRONJ en ratas y verificó que la DX podría mejorar el efecto inhibitor de pamidronato en la formación de pre-osteoclastos in vitro. Al menos tres factores están involucrados en el desarrollo de BRONJ: trauma al hueso alveolar, la infección y la respuesta inmune que fueron inducidos por la DX, podrían estar involucrados (Ma,ZY, 2014). En nuestro estudio se coincide que el uso de la DX es un factor importante para el desarrollo de la BRONJ cuando se usa en combinación con AZ.

En un estudio recientemente Barba-Recreo y cols., en el año 2014 elaboraron un modelo experimental reproducible que se relaciona con el desarrollo de osteonecrosis con o sin la extracción del diente, sin otro fármaco implicado para ello, utilizaron 20 ratas Wistar machos que dividieron en 4 grupos . Los animales fueron inyectados durante 9 semanas, con AZ (0,1 mg / kg). En los grupos 1 y 2 tres veces a la semana intraperitonealmente, y en el grupo 3 una vez a la semana por vía intravenosa. Un grupo de control (grupo 4) recibió inyecciones de solución salina peritoneal tres veces a la semana. Después de 8 semanas de tratamiento. Como resultados encontraron que había evidencia de osteonecrosis en 80 % de los animales en el grupo 1 con AZ. La osteonecrosis se encontraba exclusivamente en el hueso alveolar dentro de la extracción dental. (Barba-Recreo, 2014) Al igual que nuestro estudio solo se encontró necrosis en la zona donde se realizó la lesión en los grupos de AZ solo, y cuando se usó en combinación, sin necesidad de realizar la extracción del molar, aunque solo se retiró mucosa, nos hace pensar que está exposición ósea actúa como un disparador para abrir las puertas a la invasión bacteriana. Ya que, en el Grupo 2 de los autores, al no haber ningún tratamiento dental o trauma, no hubo signos de necrosis.

A pesar de los grandes beneficios clínicos en el cáncer y la gestión del paciente osteoporótico, el uso de Bf está asociado con BRONJ. Hasta la fecha una pregunta sin respuesta es: ¿la aparición de osteonecrosis relacionada a los Bf solo se evidencia en los maxilares, o también podría presentarse en hueso largos? El complejo orofacial es un complicado sistema integrado por: dientes, mucosa oral, tejidos periodontales, los músculos de la lengua, glándulas salivales y el hueso alveolar. Estos tejidos interactúan para llevar acabo las funciones únicas que van desde la masticación y el habla, la deglución y el gusto. El maxilar y la mandíbula son los únicos huesos cubiertos por mucosa en estrecha proximidad con el ambiente externo, donde se producen

infecciones bacterianas, como la caries, la enfermedad periodontal comúnmente. Los diversos autores que tratan de explicar la especificidad de BRONJ incluyen, la alteración de la remodelación ósea, inhibición de la angiogénesis, el micro-traumatismo constante y la infección bacteriana. Sin embargo, los parámetros específicos que contribuyen a la sensibilidad mandibular a Bf permanecen sin identificar. (Aghaloo T. , 2011)

En la actualidad existen en la literatura una gran variedad de estudios con diseños, con o sin DX, diferentes tiempos de medicación previa a la extracción, medicación post-extracción, traumas quirúrgicos (exodoncia y enfermedad periodontal), cambios histológicos; observando lagunas osteocitarias vacías. Pero no obstante con el fin de avanzar la investigación de nuevos métodos de tratamiento, es importante para ganar más conocimiento sobre los mecanismos que sirven de fundamento, a partir de estudios a nivel experimental.

## CONCLUSIONES

Nuestros resultados clínicos e histológicos a 7 y 21 días mostraron que en nuestro modelo , sí existe una relación entre la BRONJ y el uso de los Bf, y que en nuestro modelo animal sí parece reproducirse lo que sucede en los pacientes humanos.

Llama la atención que, si bien no hay cicatrización eficiente en el grupo de AZ mas DEX no se desarrolló la BRONJ con tanta severidad como en el grupo solo con AZ, lo que nos hace suponer que la terapia combinada es la mejor opción, pues parece que la DEX disminuye el efecto adverso de aparición de BRONJ del AZ.

Es por ello, que concluimos que: en esta tesis efectivamente logramos un modelo *in vivo* efectivo para desarrollar BRONJ sin necesidad de un tratamiento agresivo.

Esto nos ayuda para poder realizar estudios prospectivos y controlados para evaluar los diferentes factores de riesgo en la etiología, prevención y tratamiento de la BRONJ como también desarrollar estrategias terapéuticas para prevenir o incluso curar esta enfermedad.

## ANEXOS

### Técnicas histológicas (Anexo 1)

#### Toma de muestra.

Todos los pasos de la técnica histológica son muy importantes para la obtención de resultados finales satisfactorios, pero de este primer paso, depende que se puedan apreciar los detalles de las estructuras a estudiar. El punto más importante, tiene que ver con el corte y el tamaño de la muestra a utilizar, ya que de ello depende el éxito del resto de los pasos del proceso.

Fijación. Es el procedimiento de la técnica histológica, que tiene como finalidad, conservar de manera permanente, una estructura lo más semejante al estado que tenía in vivo

#### Objetivos de la fijación

- 1- Preservación de la estructura lo más semejante al estado viviente
- 2- Penetración y acción rápida sobre los tejidos
- 3- Evitar los cambios post-mortem
- 4- Preparar los tejidos para los tratamientos subsiguientes
- 5- Impedir la formación de artefactos
- 6- Impedir la desaparición de sustancias solubles, durante y después de la fijación
- 7- Evitar la retracción de los tejidos

#### Fijadores Químicos.

**Simples:** Son sustancias químicas de estructura no compleja, que se mezclan con agua destilada para lograr la proporción adecuada. Ejemplos:

- Ac. Acético
- Alcohol etílico  $C_2H_5OH$
- **Formaldehído H-CHO 4% (periodo de 24 hrs)**
- Ac. Pícrico

#### Descalcificación:

**Ácido Etilendiaminotetracético (EDTA) a pH 7.4** durante 7 días, ( hasta que radiográficamente se observó la completa descalcificación.)

#### Métodos de deshidratación

La deshidratación es el proceso que tiene por finalidad la remoción o eliminación completa del agua de los tejidos o muestra tisular para que se pueda embeber adecuadamente en un medio de inclusión no hidrosoluble, para que se solidifique y así permitir el corte de los tejidos. La deshidratación podrá realizarse utilizando cualquier reactivo capaz de absorber el agua de los tejidos, mediante el empleo de agentes químicos deshidratantes, entre los cuales se

encuentran los alcoholes, o por procedimientos físico-químicos como la criodesecación y la criosustitución.

Para el proceso de deshidratación se prefiere utilizar los alcoholes isopropílico o etílico, debiéndose cumplir con los siguientes parámetros:

**1) Graduación de los alcoholes:** Empleando una serie de alcoholes de gradación ascendente (70%,80%,95% y 100%), se evitaría la marcada retracción del tejido por la acción brusca que produciría someterlo a una elevada gradación de este agente deshidratante.

1. OH 70°.....2hrs
2. OH 80°.....2hrs
3. OH 90° .....2hrs
4. OH 100°..... 1hr

#### **Aclaramiento:**

Es la sustitución del agente deshidratante por otro, denominado de transición, que a su vez es miscible en el medio de inclusión que proporcione a la muestra la necesaria dureza para poder ser seccionada

- 1.- Aceite ..... 24hrs
- 2.- Parafina con aceite .....1hr

La parafina es un hidrocarburo saturado de cadena lineal, es un residuo del petróleo obtenido por destilación del crudo; de color blanquecino, insoluble en agua, soluble en cloroformo, xilol, toluol, benzol. Es muy estable químicamente. A temperatura ambiente se solidifica y funde a temperaturas comprendidas entre 33 y 60°C,

1. Parafina I .....1 hr                      fundida a 60°C
2. Parafina II.....1 hr                      fundida a 60°C

Para la inclusión en parafina deben cumplirse los siguientes pasos:

- La parafina sólida, se hace líquida, fundiéndola sobre una platina (plancha metálica, eléctrica con temperatura regulable), introducida en recipientes de porcelana, resistentes al calor.
- Se lleva la muestra al recipiente que contiene parafina líquida (se debe mantener la temperatura constante entre 50° a 56°C, por un tiempo de 24 horas en la estufa), para iniciar así la fase de infiltración.

- Porción de tejido así tratada (fin de la fase de infiltración), se retira de la última parafina líquida (la mas pura) y se lleva al recipiente formador del bloque, constituido por ejemplo por una base de cobre y 2 barras de acero (de Leukart), para realizar la inclusión definitiva. Pueden utilizarse además cajitas especiales confeccionadas en cartón o cartulina o cajas plásticas especiales (de reciente aparición en el mercado) o metálicas.
- La muestra se sumerge en parafina, bien orientada, centrada y se identifica; se le va colocando parafina líquida hasta llenar la caja formada por las barras de Leukart y la base de cobre; o con los otros tipos de cajas; se deja solidificar por varias horas.

Se desmolda el material solidificado y se lleva al microtomo el bloque así formado y previamente tallado en forma de pirámide truncada, para ajustarlo al portabloque y se procede al siguiente paso de la técnica histológica: **los cortes**

### **Hematoxilina de harris (Anexo 2)**

- Hematoxilina 5 gr
- Alcohol 70° 50ml
- Alumbre de amonio o potasio 100gr.
- Oxido de mercurio rojo 2.5gr.
- Agua destilada 1000ml.

Disolver la hematoxilina en el alcohol, y el alumbre de potasio en el agua destilada bajo calor. Una vez disuelto mezclar ambas soluciones y poner a hervir lo más rápido posible (limite el calor a menos de 1 minuto y agite). Retirar del calor y agregar el rojo oxido muy lentamente. Recalentar a fuego lento hasta que tome color púrpura retirar del fuego y coloque el recipiente dentro de uno con agua fría hasta que se enfríe. La adición de 2-4 ml de ácido glacial por 100ml de solución incrementa la precisión de la tinción nuclear.

Filtrar y guardar en frasco ámbar. Se puede usar cuando este enfríe, dura varios meses. Cuando se observe que la tinción de las muestras es baja agregar ácido acético.

### **Eosina acidificada stock (Anexo 3)**

- Eosina Amarillenta 20gr 2gr
- Agua destilada 500ml 50ml
- Ácido clorhídrico 10ml 1ml
- Alcohol 96% 1000ml 100ml

Solución Stock

Mezclar la eosina en agua destilada, agregar el ácido lentamente por las paredes del recipiente y

dejar asentar toda la noche. Decantar y lavar el precipitado con vario cambios de agua pasándolo por el papel filtro. Secar el papel en el horno a 60 °C durante 24 horas, o hasta que las tejas estén secas. Macerar las tejas hasta hacerlas polvo. Agregar poco a poco 1000ml de alcohol de 96°.

Guardar en un frasco de color ámbar.



Solución de trabajo

- Solución de eosina stock 100ml
- Alcohol de 70° 200ml

Disolver poco a poco y guardar en un frasco de color ámbar.

### Tiempos Hematoxilina-Eosina(HyE) (Anexo 4)

Xilol I            5 min.  
 Xilol II            5 min.  
 OH-100°        3 min.  
 OH- 90° 2 min.  
 OH-80°.        2 min.  
 OH-70°        1 min.  
 Agua corriente 3 min.  
 Hematoxilina de Harris 7 min.  
 Agua corriente 1 min.  
 Alcohol acido Lavado  
 Agua corriente Lavado  
 Agua amoniacal Lavado  
 Agua corriente Lavado  
 Eosina alcohólica        5 min.  
 Agua corriente Lavado  
 Colocación del plasdona

### Paraformaldehido al 4% (Anexo 5)

El paraformaldehido (polímero solido del formaldehido) es un fijador no coagulante que permite conservar detalles estructurales finos. Debe utilizarse lo más fresco posible. Con este fijador se obtiene muy buena preservación ultraestructural, es decir los resultados en la morfología son buenos pero en la preservación de la antigenicidad es pobre

- Paraformaldehido (sigma) 4mg.
- PBS / H<sub>2</sub>O 80ml.

Disolver el formaldehido y calentar a 60° con agitación, al alcanzar la temperatura adicionar unas gotas de hidróxido de amonio (NaOH) al 1M acuoso hasta que se disuelva el paraformaldehido y deje enfriar. Ajustar el pH con ácido clorhídrico (HCL) 1 N o Hidróxido de Sodio (NaOH) 1N según sea el caso hasta ajustar el pH a 7.4 y aforar a 100ml. Guardar a 4°C

### EDTA ácido etilendiaminotetraacético (Anexo 6)

Colocar la muestra en un mínimo de 20 volúmenes de solución descalcificante. Hacer cambios de EDTA hasta lograr la descalcificación total de la muestra.  
 EDTA al 7% (100ml.)

- EDTA sódico 7 gr.
- Agua destilada 80ml.

Mezclar y poner en agitación, adicionar NaOH gradualmente hasta que se disuelva por completo el

EDTA. Ajustar el pH con HCl a 7.4 y aforar a 100ml.

## ABREVIATURAS

**BF.** Bifosfonatos

**BRONJ.** Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw

**DX.** Dexametasona

**AZ.** Acido zoledronico

**AR.** Artritis reumatoide

**FAME.** Farmacos Modificados de la Enfermedad

**SSZ.** Sulfasalazina

**GLOP.** Osteoporosis inducida por glucocorticoides

**MR.** Mineralo/ Corticoides

**AINES.** Antinflamatorios no esteroidales

**PFI.** Pirofosfato Inorganico

**HA.** Hidroxiapatita

## BIBLIOGRAFÍA

- Aaron, R. (1998). Osteonecrosis: etiology, pathophysiology and diagnosis. En J. R. Callaghan, *The adult hip* (pág. 457). Philadelphia: Lippincott-Raven.
- Abtahi, J. (2012). Osteonecrosis inducida por bisfosfonatos de la mandíbula en un modelo de rata surge primera vez que el hueso se ha convertido expuesto. No necrosis primaria en el hueso expuesto. *J Oral Pathol Med.*, 494-9.
- Aghaloo, T. (2011). *Periodontal Disease and Bisphosphonates Induce*. Los Angeles: American Society for Bone and Mineral Research.
- Allen, M. R. (2013). Absence of Exposed Bone Following Dental Extraction in Beagle Dogs Treated With 9 Months of High-Dose Zoledronic Acid Combined With Dexamethasone. *J Oral Maxillofacial Surg*, 71, 1017-1026
- Arbolea, L., & Alper, M. y. (2011). Efectos adversos de los bisfosfonatos. *Reumatología clínica*.
- Aubin, J. E. (1996). *The osteoblast lineage*. En *Principles of Bone Biology*. USA: Editorial: Academic Press.
- Avery, J. K. (2007). *Principios de Histología y Embriología Bucal con orientación clínica*. España: ELSEVIER.
- Barba-Recreo, P. (2014). Zoledronic acid e Related osteonecrosis of the jaws. *Experimental. Journal of Cranio-Maxillo-Facial Surgery*, 744-750.
- Bi Y., G. Y. (2010). Bisphosphonates cause osteonecrosis of the jaw-like disease in mice. *Am J Pathol.*, 177(1):280-90).
- Biasotto, M. (2010). Un nuevo modelo animal para el estudio de los bifosfonatos no espontánea osteonecrosis de la mandíbula . *Diario de Patología Oral y Medicina* , 390-396.
- Castañeda, B. (2013). MANEJO QUIRÚRGICO DE PACIENTES BAJO TERAPIA CON BIFOSFONATOS. *Avances en odontoestomatología*, 22.
- Chiego, D. J. (2014). *Principios de HISTOLOGÍA y EMBRIOLOGÍA BUCAL CON ORIENTACIÓN CLÍNICA* . Barcelona, España : Elsevier.
- Cisterna, C., Yanine, N., & González, C. y. (2008). Osteonecrosis de los Maxilares Asociado a Terapia con Bifosfonatos: Situación Actual. *Clin Periodoncia Implantol Rehabil. Oral Vol. 1*, 32-37.

- Di Fiore, M. S. (1975). *Atlas de histología normal*. Universidad de Texas: Librería El Ateneo Editorial.
- Durie, B. K. (2005). Osteonecrosis of the jaw and bisphosphonates. . *N Engl J Med* , 353.
- Edwards, B. G. (2008). Pharmacovigilance and reporting oversight in US FDA fast-track process: bisphosphonates and osteonecrosis of the jaw. *Lancet Oncol* , 9:1166–1172.
- Escobar , L. (2007). Osteonecrosis de los maxilares asociada. *AVANCES EN ODONTOESTOMATOLOGÍA*, 91-101.
- F.J, B. (2007). Osteonecrosis de los maxilares inducida por bifosfonatos: prevención y actitud terapéutica.
- F.J, B. (2007). *Osteonecrosis de los maxilares inducida por bifosfonatos: prevención y actitud terapéutica*. España: Ergon.
- Fernández, T., Hernández, G., & Alobera, G. (2011). Physiological bases of bone regeneration I. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*, 11:E47-51.
- Ferrara, S. V. (2011). Etiopathogenesis and Clinical Aspects of BIONJ. En G. Iannetti, *Bisphosphonates and Osteonecrosis of the Jaw: a Multidisciplinary Approach* (págs. 73-83). Roma, Italia: Springer.
- French, D. M. (2008). Postmarketing surveillance of uveitis and scleritis with bisphosphonates among a national veteran cohort. . *Retina* , 28:889–893.
- Gutta R, L. P. (2007). Bisphosphonates and osteonecrosis of the jaws: science and rationale. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 104, 186-193.
- Hylland, S. (2012). *Osteonecrosis*. Atlanta: American College of Rheumatology Communications and Marketing Committee.
- Igarashi, K. M. (1994). Anchorage and retention effects of a Biphosphonate (AHBuBP) on tooth movements in rats. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.*, 106:279-289.
- Instituto Nacional de Artritis y Enfermedades Musculoesqueléticas y de la Piel. (2009). *¿Qué es la osteonecrosis?* Bethesda, MD: Departamento de Salud y Servicios Humanos de los EE.UU.Servicio de Salud Pública.
- Jaimes M. (2008). Bifosfonatos asociado a osteonecrosis de los maxilares. Revisión de la literatura. . *AVANCES EN ODONTOESTOMATOLOGÍA* , 219, 226.
- Jaimes, M., Oliveira, G., Olate, S., & Albergaria, B. J. (2008). Bifosfonatos asociado a osteonecrosis de los maxilares. Revisión de la literatura. *AVANCES EN ODONTOESTOMATOLOGÍA*, 219, 226.

- James K, A. (2007). *Principios de histología y embriología bucal con orientación clínica*. Madrid,
- Khosla, S. B. (2007 ). American Society for Bone and Mineral Research. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Miner Res.*, 22:1479–14.
- Khurana, J. S. (2009). *Bone Pathology*. E.U.A: Springer.
- King, A. U. (2008). Osteonecrosis of the jaw in patients receiving intravenous or oral bisphosphonates. . *Pharmacotherapy*, 28:667–677.
- Koshla. (2007). American Society for Bone and Mineral Research. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. *Mineral Research. J Bone Miner Res.*, 22:1479–1.
- Kühl, S., Walter, C., Acham, S., Pfeffer, R., & Lambrecht, J. T. (2012). Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws – A review. *Oral Oncology*, 1-10.
- Lam, D. S. (2007). A review of Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws and its management. . *JCDA*, 73(5): 417-422.
- Landesberg Regina, W. V.-N. (2011). Potential pathophysiological mechanisms in osteonecrosis of the jaw. *ANNALS OF THE NEW YORK ACADEMY OF SCIENCES* 1218, 69-72.
- Landesberg, R. (2008). Inhibition of oral mucosal cell wound healing by bisphosphonates. *J Oral Maxillofac Surg.*, 66(5):839-47.
- Landesberg, R., Woo, V., Cremere, S., Cozin, M., Marolt, D., Vunjak-Novakovic, G., y otros. (2011). Potential pathophysiological mechanisms in osteonecrosis of the jaw. *ANNALS OF THE NEW YORK ACADEMY OF SCIENCES* 1218, 69-72.
- Leeson, T. S. (1988). *Texto/Atlas de Histología*. México: Interamericana McGraw-Hill.
- Lei Li, C. (2014). Role of periodontal disease in bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws in ovariectomized rats. *Clin. Oral Impl. Res.*, 1–6.
- Levine, M. G.-m.-3. (2000). Proportion of osteoporotic post-menopausal women at increased risk for upper GI adverse events associated with bisphosphonate therapy. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 9:367–370.
- Lieberman, J. R. (2002). Osteonecrosis of the Hip: Management in the Twenty-first Century . *J.Bone and Joint Surg*, 84: 834-853.
- Llorente, C. C. (2011). Osteonecrosis mandibular: Un problema importante. *Cad Aten Primaria*, 20-23.

- López-Jornet, P. (2011). *Perioperative Antibiotic Regimen in Rats Treated With Pamidronate Plus Dexamethasone and Subjected to Dental Extraction: A Study of the Changes in the Jaws*. Murcia, Spain: American Association of Oral and Maxillofacial.
- López-Jornet . (2011). Régimen antibiótico perioperatorio en ratas tratadas con pamidronato más dexametasona y sometidos a extracción dental : un estudio de los cambios en las mandíbulas. *J Oral Maxillofac Surg.*, 69.
- López-Jornet, P. C.-A. (2011 ). Perioperative antibiotic regimen in rats treated with pamidronate plus dexamethasone and subjected to dental extraction: a study of the changes in the jaws. . *J Oral Maxillofac Surg.* , 69(10):2488-93.
- Luckman, S. C. (1998). Heterocycle-containing bisphosphonates cause apoptosis and inhibit bone reorption by preventing protein prenylation: evidence from structure-activity relationships in J774 macrophages. *J Bone Miner Res*, 13: 1668-1678.
- Luckman, S. H. (1998). Nitrogen-containing bisphosphonates inhibit the Mevalonate pathway and prevent post-translational prenylation of GTP-binding proteins, including Ras. *J Bone Miner Res*, 13:581-589.
- Ma,ZY. (2014). Establishment of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw model in rats and preliminary analysis of its etiological mechanism. *Periódico de la escuela universitaria de Pekín! Ciencia Médica*, 945-9.
- Markin, H. J. (2008). Osteonecrosis. En V. J. Vigorita, *Orthopaedic Pathology* (págs. 546-555). Philadelphia, USA: LIPPINCOTT WILLIAMS & WILKINS.
- Martins CM, S. I. (2007). Treatment of avascular osteonecrosis of the mandible in cancer patients with a history of bisphosphonate therapy by combining bone resection and autologus platelet-rich plasma: report of 3 cases. *J Oral Maxillofac Surg*, 65: 349-355.
- Marx, R. (2003). Pamidronate (Aredia) and Zolendronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. *J Oral Maxillofac Surg*, 61: 1115-1116.
- Marx, R. (2003). Pamidronate (Aredia) and Zolendronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. *J Oral Maxillofac Surg*, 61: 1115-1116.
- Marx, R. E. (2009). L'osteonecrosi dei Mascellari da bisfosfonati. *Quintessence, Milan*, -.
- Marx, R. S. (2005). Bisphosphonate-induced exposed bone (osteonecrosis/osteopetrosis) of the jaws: risk factors, recognition, prevention and treatment. . *J Oral Maxillofac Surg* , 63: 1567-1575.

- Matthew R. Allen. (2013). Absence of Exposed Bone Following Dental Extraction in Beagle Dogs Treated With 9 Months of High-Dose Zoledronic Acid Combined With Dexamethasone. *American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*(71), 1017-1026.
- Mavrokokki, T. C. (2007). Nature and frequency of bisphosphonate associated osteonecrosis of the jaws in Australia. . *J Oral Maxillofac Surg* , 65(3): 415-423.
- Mayoral, J. M. (1977). *Ortodoncia Principios fundamentales y práctica*. Barcelona, España: Labor.
- Mazziotti, S. M. (2011). Instrumental Diagnosis. En I. Giorgio, *Bisphosphonates and Osteonecrosis of the Jaw: A Multidisciplinary Approach* (págs. 85-93). Roma : Springer.
- Minutoli, A. D. (2011). Pharmacology: Mechanism of Action of Biphosphonates. En G. Iannetti, *Bisphosphonates and Osteonecrosis of the Jaw: A Multidisciplinary Approach* (pág. 20). Roma, Italia: Springer.
- Mont, M. H. (1995). Non traumatic avascular necrosis of the femoral head [review]. *J BONE JOINT SURG AM.*, 77-A: 459-474.
- Navia, J. (1977.). *Animal Models in Dental Research*. . University, University of Alabama.
- Odvina, C. Z. (2005). Severely Suppressed Bone Turnover: A Potential Complication of Alendronate Therapy. *J Clin Endocrinol Metab.*, 90(3):1294-301.
- Patrick., G. R. (2007). Bisphosphonates and osteonecrosis of the jaws: Science and rationale. . *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* , 104: 186-193.
- Pautke, C. K. ( 2012 ). Bisphosphonate related osteonecrosis of the jaw: A minipig large animal model. *Bone.*, 51(3):592-9.).
- Pelaz, A. (2014). Epidemiología, farmacología y caracterización clínica de la osteonecrosis de los maxilares. Un estudio retrospectivo de 70 casos. *Acta Otorrinolaringol Esp*, 9.
- Pellegrini G., S. Y. (2009). Pre-clinical Models for Oral and Periodontal Reconstructive Therapies. . *J Dent Res.* , 88(12):1065-76.
- Ross, M. (2008). *Histología Texto y Atlas a color con Biología Celular y Molecular*. Buenos Aires: Médica Panamericana.
- Ruggiero, S. L. (2009). American association of oral and maxillofacial surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: update. *J Oral Maxillofac Surg* , 67(Suppl 5):2-12.
- Ruggiero, S. L., & Fantasia, J. a. (2006). Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: background and guidelines for diagnosis, staging and management. *Ora lSurg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 102(4), 433-41.



- Ruggiero, S. M. (2004). Osteonecrosis of the jaws associated with the use of Bisphosphonates: A review of 63 cases. . *J Oral Maxillofac Surg* , 62: 527-534.
- Rusell, R., Watts, N., Ebetino, F., & Rogers, M. (2008). Mechanisms of action of bisphosphonates: similarities and differences and their potential influence on clinical efficacy. *Osteoporos*, 19:733-759.
- Sánchez, Y. T. (2010). Repercusión de los bisfosfonatos durante el tratamiento odontológico: incidencia de osteonecrosis de los maxilares, prevención y actitud terapéutica. *Cient Dent* , 7;2:89-97.
- Sanofi-Aventis. (2012). *Facultad de Medicina UNAM*. Recuperado el 22 de octubre de 2012, de [http://www.facmed.unam.mx/bmnd/dirijo.php?bib\\_vv=6](http://www.facmed.unam.mx/bmnd/dirijo.php?bib_vv=6)
- Serra, H. A. (2012). Glucocorticoides: Paradigma de medicina traslacional del lo molecular al uso clinico . *Medicina - Volumen 72*, 158-170.
- Siegel, M. D. (1985). A comparison of craniofacial growth in normal and cleft palate rhesus monkeys. *Cleft Palate J.*, 22(3):192-6.
- Silva, A. d. (2006). Efeitos de tratamento combinado de alendronato de sódio, atorvastatina cálcica e ipriflavona na osteoporose induzida com dexametasona em ratas. *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas*, 99-105.
- Sonis , S. (2009). Cambios óseos en las fuases de las ratas tratadas con ácido zoledrónico y dexametasona antes de extracciones dentales imitan osteonecrosis relacionada a bifosfonatos en pacientes con cáncer . *Oral Oncol.* , 164-72.
- Sonis, S. W. (2009). Bony changes in the jaws of rats treated with zoledronic acid and dexamethasone before dental extractions mimic bisphosphonate-related osteonecrosis in cancer patients. . *Oral Oncol.* , 45(2):164-72.
- Sonis, S. W. (2009). Bony changes in the jaws of rats treated with zoledronic acid and dexamethasone before dental extractions mimic bisphosphonate-related osteonecrosis in cancer patients. *Oral Oncol.* , Feb;45(2):164-72.
- Starck, W. E. (1995). Failure of osteointegrated dental implants after diposphonate therapy for osteoporosis: a case report. . *Int J Maxillofac Implants*, 10:74-8.
- Steinber, M. E. (1995). A quantitative system for staging avascular necrosis. . *J BONE JOINT SURG BR.* , 77B:34-41.
- Stevens, A. L. (2006). *Histología humana*. E.U.A: Elsevier.
- Subir R. Maitra, A. J. (2010). Modulation of matrix metalloproteinase-9 and tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-1 in sepsis. *Int J Clin Exp Med*3(3), 180-185.

- Toranzo, F. J. (2009). Osteonecrosis de los maxilares asociada a bifosfonatos en pacientes con cáncer. *Revista Oficial de la Asociación Dental Mexicana Vol. LXV, No. 1*, 46-49.
- Toshiyuki, Y. (2010). Osteonecrosis relacionada con bifosfonatos de la mandíbula: documento de posición de la Comisión Aliada Grupo de Trabajo de la Sociedad Japonesa para la Investigación. *Springer Link*.
- Urbaniak, J. J. (1997). Osteonecrosis: etiology, diagnosis and treatment. *American Academy of Orthopaedic Surgeons*, p 218.
- Vera, J. d. (2007). Osteonecrosis de los maxilares asociada al empleo de bifosfonatos. *Revista Española de Cirugía Oral y Maxilofacial*.
- Vescovi, P., Campisi, G., Fusco, V., Mergoni, G., Manfredi, M., Merigo, E., y otros. (2011). Surgery-triggered and non surgery-triggered Bisphosphonate-related. *Oral Oncology 47*, 191-194.
- Vincent, J. V. (2008). *Orthopaedic Pathology*. Philadelphia, USA.: LIPPINCOTT WILLIAMS & WILKINS.
- Vitte, C. F. (1996). Bisphosphonates induce osteoblasts to secrete an inhibitor of osteoclastic mediated resorption. *Endocrinology*, 137: 2324-33.
- Wang, H. W. (2007). Effect of long-term oral bisphosphonates on implant wound healing: literature review and a case report. *J Periodontol*, 78: 584-594.
- Wang, H. W. (2007). Effect of long-term oral bisphosphonates on implant wound healing: literature review and a case report. *J Periodontol*, 78: 584-594.
- Wang, J., Goodger, N., & Progel, M. (2003). Osteonecrosis of the jaws associated. *J Oral Maxillofac Surg*, 61: 1104-1117.
- Weinstein, R. (2000). La verdadera fuerza. *J Bone Miner Res*, 15 : 621 -625.
- Xiaoping Xu, Z. C. (2005). Functional basis for the overlap in ligand interactions and substrate specificities of matrix metalloproteinases-9 and -2. *Biochem. J.* 392, 127-134.