



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

OSTEONECROSIS DE MAXILAR Y MANDÍBULA EN
PACIENTES TRATADOS CON BIFOSFONATOS.

T E S I N A

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

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

P R E S E N T A:

MAYRA YADIRA ÁNGELES GARCÍA

TUTORA: Mtra. AMALIA CRUZ CHÁVEZ



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

Hoy quiero expresar mi gratitud a la vida y a Dios pues me han dado muchas cosas maravillosas, cada día me dan un hermoso amanecer y una oportunidad más para hacer realidad todos mis sueños al lado de las personas que más quiero y por permitirme llegar a este momento tan especial en mi vida.

Les agradezco a mis padres Hilda García y Jaime Ángeles por su paciencia cuando me porté mal, por sus consejos cuando me sentía confundida, por su apoyo cuando más lo necesité, por siempre confiar en mí, por haberme dado todo su amor y saber corregirme cuando todo parecía derrumbarse. Siempre recordaré sus enseñanzas y nunca los dejaré de lado porque sin ustedes mi vida pierde el sentido.

Ví desde pequeña como se esforzaron por darme lo mejor y ahora me toca a mí darles lo mejor de mí, son los mejores padres que existen.

Gracias a todas las personas que formaron parte de esto; pacientes y familia que confiaron siempre en mí, a mis amigos que nunca me dejaron sola a lo largo de estos 5 años, a mis profesores por su enseñanza y a mi querida facultad de odontología y en especial a la Dra. Amalia Cruz Chávez que sin su apoyo no sería posible.

A la máxima casa de estudios: Universidad Nacional Autónoma de México por darme la oportunidad más importante de mi vida para crecer como persona.

*“Un hombre que no se alimenta de sus sueños envejece pronto “
William Shakespeare*

ÍNDICE

| | |
|--|-----------|
| INTRODUCCIÓN..... | 6 |
| OBJETIVO..... | 7 |
| CAPÍTULO I. BIFOSFONATOS (BFF)..... | 8 |
| 1.1 Origen de los bifosfonatos..... | 8 |
| 1.2 Indicaciones terapéuticas..... | 10 |
| 1.3 Farmacocinética y farmacodinamia..... | 12 |
| 1.4 Contraindicaciones..... | 14 |
| 1.5 Efectos adversos..... | 16 |
| CAPÍTULO II. TEJIDO ÓSEO..... | 19 |
| 2.1 Tejido óseo..... | 19 |
| 2.2 Arquitectura ósea..... | 23 |
| 2.3 Componentes de la matriz..... | 24 |
| 2.4 Osteoclasto..... | 27 |
| 2.5 Remodelado óseo..... | 30 |
| CAPÍTULO III. MAXILAR..... | 33 |
| 3.1 Anatomía del hueso maxilar..... | 33 |
| 3.2 Características..... | 34 |
| 3.3 Localización..... | 35 |
| 3.4 Función..... | 35 |

CAPÍTULO IV. MANDÍBULA.....36

4.1 Anatomía del hueso mandibular36

4.2 Características.....38

4.3 Localización.....38

4.4 Función.....38

**CAPÍTULO V. OSTEONECROSIS DE MAXILAR Y
MANDÍBULA.....39**

5.1 Etiopatogenia de la osteonecrosis del maxilar y
mandíbula.....39

5.2 Epidemiología de la osteonecrosis del maxilar y
mandíbula.....41

5.3 Localización de la osteonecrosis del maxilar y
mandíbula.....42

5.4 Diagnóstico y tratamiento de la osteonecrosis del maxilar y
mandíbula.....45

**CAPÍTULO VI. OSTEONECROSIS DE MAXILAR Y
MANDÍBULA EN PACIENTES TRATADOS CON
BIFOSFONATOS.....52**

| | |
|--|-----------|
| CAPÍTULO VII. MANEJO ODONTOLÓGICO EN PACIENTES TRATADOS CON BIFOSFONATOS..... | 57 |
| 7.1 Asociación Americana de Cirujanos Orales y Maxilofaciales (AAOMS)..... | 57 |
| 7.2 Asociación Americana de Endodoncia (AAE)..... | 62 |
| CONCLUSIONES..... | 65 |
| REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS..... | 66 |



INTRODUCCIÓN

Los bifosfonatos, también llamados bisfosfonatos o difosfonatos son fármacos de gran utilidad en el tratamiento de enfermedades metabólicas óseas como la osteoporosis, metástasis óseas, mieloma múltiple, enfermedad de Paget e hipercalcemia. Los bifosfonatos son compuestos orgánicos sintéticos análogos de los pirofosfatos; se usaron en la industria química desde principios de siglo como agentes corrosivos y antisarros.

Estos medicamentos son potentes inhibidores de la actividad osteoclástica, produciendo una marcada disminución de la reabsorción ósea. Además, presentan propiedades antitumorales inhibiendo la proliferación e invasión de células tumorales y fomentando la apoptosis de varias líneas celulares malignas

Los bifosfonatos presentan en su composición química dos átomos de fósforo unidos a un átomo de carbono (P-C-P). Esta estructura les confiere resistencia a la hidrólisis enzimática y les permite fijarse con gran avidéz a la superficie de los cristales de hidroxiapatita con una rápida y eficiente unión del fármaco a la superficie ósea.

En el año 2003 se reportó por primera vez la relación existente entre los bifosfonatos y la osteonecrosis mandibular y maxilar, que se define como áreas de hueso expuesto en la región maxilofacial que no han cicatrizado dentro de las ocho semanas después de la identificación de la lesión; desde entonces, se han reportado numerosos casos de osteonecrosis causada por una dosis alta en la prescripción de dicho medicamento junto con una inadecuada planificación en los tratamientos dentales.

Médicos y odontólogos deben tomar conciencia con respecto a las complicaciones relacionadas con los tratamientos dentales en pacientes bajo terapia con bifosfonatos para que el resultado sea eficaz y sin riesgo de desarrollar osteonecrosis.



OBJETIVO

Conocer los estudios que se tienen sobre los bifosfonatos, sus indicaciones y contraindicaciones, ya que el uso de estos medicamentos a largo plazo puede ocasionar efectos adversos como la osteonecrosis de maxilar y mandíbula, fracturas óseas o en algunos casos dolor músculo-esquelético; y así el cirujano dentista de practica general podrá tomar medidas preventivas o podrá remitir al paciente con el especialista adecuado para tratar estos problemas.



CAPÍTULO I. BIFOSFONATOS (BFF)

1.1 Origen de los bifosfonatos

Los bifosfonatos son un tipo de medicamento análogo de los pirofosfatos que tienen una gran capacidad de unión al hueso, y se acumulan en la matriz mineralizada de este mismo; por lo tanto, son inhibidores potentes de la actividad osteoclástica y tienen alta afinidad por cristales de hidroxiapatita.

Los BFF tienen una baja absorción intestinal y se excretan por los riñones sin alteración metabólica; como resultado, se absorben en el esqueleto sin degradación y tienen una vida media larga de hasta 12 años.¹

Los bifosfonatos se indican actualmente en el tratamiento de una amplia gama de trastornos, incluyendo el mieloma múltiple, cáncer de mama y de próstata, osteoporosis y enfermedad de Paget. En las últimas dos décadas, varios ensayos controlados aleatorios han demostrado que los bifosfonatos son altamente efectivos en la prevención de fracturas esqueléticas y en el aumento de la densidad ósea en estos pacientes.²

En el año 1865, el profesor Fleisch, observó que el pirofosfato impedía la formación de cristales y también demostró que los análogos de los pirofosfatos (bifosfonatos) interactuaban de forma similar al fosfato de calcio, inhibiendo tanto la mineralización como la reabsorción ósea animal.³

A pesar de que estas drogas fueron sintetizadas en el siglo XIX, el conocimiento sobre sus características biológicas data de la década del año 1960. En el pasado estos componentes fueron utilizados para múltiples



propósitos industriales como para prevenir la formación de carbonato de calcio, en la industria petrolera y como fertilizantes.

En 1969 se publicó por primera vez información sobre los bifosfonatos (BFF) en el “Science and Nature”. El Etidronato sódico fue el primero de esta clase de fármacos en ser comercializado en los Estados Unidos.⁴

Los BFF se introdujeron y prescribieron a mediados de la década de 1990 como alternativos del tratamiento de restricción hormonal (TRH), en casos de Osteoporosis y Osteopenia para prevenir fracturas de la columna y la cadera y para tratar tumores osteolíticos y quizás hacer más lento el desarrollo tumoral.

Los BFF son inhibidores potentes de la reabsorción ósea al disminuir la acción de los osteoclastos, que son células que degradan el hueso. Asimismo los bifosfonatos inhiben el aumento de la actividad osteoclástica y la liberación de calcio esquelético hacia el torrente sanguíneo.² Sin reabsorción ósea y con la liberación concomitante de proteínas inductoras óseas como la BMP e IGF-I y II; el hueso viejo no se reabsorbe, y por consiguiente no hay formación de nuevo material osteoide.⁵

La eficacia a corto plazo de estos agentes es bien conocida, sin embargo, existen dudas al respecto de su uso a largo plazo. Posiblemente su uso durante mucho tiempo, puede ocasionar riesgo potencial de deterioro de algunas de las propiedades biomecánicas del hueso; inhiben la reparación normal de las microlesiones que puede conducir a la reducción de la fuerza en los huesos debido a la reducción de recambio óseo y la mineralización secundaria continua, lo que conduce a la formación de hueso hipermineralizado con propiedades mecánicas anormales tales como



rigidez reducida, fuerza y mayor fragilidad. Esto puede en última instancia conducir a un mayor riesgo de fractura.⁶

La relación existente entre los bifosfonatos y la osteonecrosis del maxilar y mandíbula, se describe por primera vez en el año 2003 por Robert Marx.⁷

1.2 Indicaciones Terapéuticas

Los bifosfonatos llamados así por sus dos compuestos de fosfato unidos por un carbono central que le confiere resistencia a la hidrólisis, y permite tener dos cadenas laterales libres, la cadena lateral R1 es la que tiene gran influencia sobre las propiedades químicas y la farmacocinética del fármaco.

Los bisfosfonatos o bifosfonatos, antes denominados difosfonatos son los fármacos más empleados en los procesos en los que predomina la resorción ósea, como la enfermedad ósea de Paget, la osteoporosis, las metástasis óseas y también en el tratamiento de las hipercalcemias independientemente de su origen.⁸ Sin embargo, existen casos de osteonecrosis máxilo-mandibular causada por medicamentos que inhiben la resorción ósea y que no se relacionan al uso de bifosfonatos. Estos medicamentos como Denosumab, son usados para el tratamiento de osteoporosis, y tienen un efecto similar al de los bifosfonatos.⁹

Existen dos tipos de bifosfonatos: los simples a los que se denomina de primera generación (Etidronato y Clodronato), y los complejos con largas cadenas laterales que se designan de segunda y tercera generación.¹⁰

El Etidronato y el Clodronato, se emplean en pacientes con neoplasia maligna ósea.



El Alendronato y el Risedronato, se administran como profilaxis y tratamiento de la osteoporosis.

El Pamidronato, se administra por infusión intravenosa para tratar la hipercalcemia en neoplasias malignas o en la enfermedad de Paget.

El Ibandronato, se usa en pacientes con cáncer de mama metastizado en hueso o en el tratamiento de la osteoporosis pos-menopáusica.

El Zoledronato, por infusión intravenosa se utiliza para tratar las neoplasias malignas avanzadas que afectan al hueso, la enfermedad de Paget y determinados casos de osteoporosis

Los bifosfonatos prescritos más frecuentemente son en la actualidad el Alendronato sódico (Fosamax[®]) 10mg al día o 70mg una vez a la semana, el Risedronato (Actonel[®]) 5mg al día o 35mg una vez a la semana, y/o Ibandronato (bovina[®]) una vez al mes. Un estudio reportado en 2007 sugirió que en pacientes que han sufrido un bajo impacto de fracturas en la cadera, se reducía el riesgo de cualquier fractura en un 35%, el riesgo de fractura vertebral de 3.8% a 1.7% y un riesgo de fractura no vertebral de 10.7% a 7.6%.¹¹

Los bifosfonatos orales son de absorción relativamente pobre, por lo tanto deben ser tomados con el estómago vacío sin comida ni bebida por los siguientes 30 min.

La dosificación intermitente con las formulaciones intravenosas (IV) como el ácido Zoledrónico evita los problemas de tolerancia oral, estos agentes



están implicados en una patología oral llamada osteonecrosis de la mandíbula (ONJ-ONM).¹¹

1.3 Farmacocinética y farmacodinamia

Farmacodinamia

Los bifosfonatos presentan en su composición química dos átomos de fósforo unidos a un átomo de carbono (P-C-P). Esta estructura les confiere una resistencia a la hidrólisis enzimática y les permite fijarse con gran avidez a la superficie de los cristales de hidroxiapatita con una rápida y eficiente unión del fármaco a la superficie ósea.

A esta molécula (P-C-P), se le agregan dos cadenas laterales variables (R1 Y R2), grupos radicales que le confieren las diferencias farmacológicas (fig.1).¹²

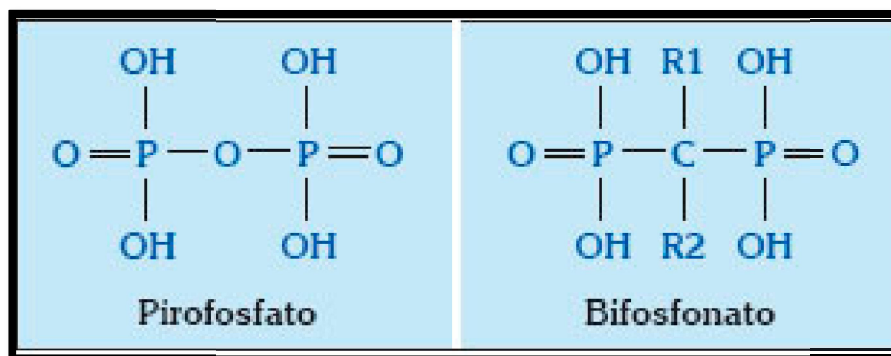


Fig. 1. Estructura química del pirofosfato y los bifosfonatos.

P-C-P actúa como ancla, lo que lo hace esencial para la unión a la hidroxiapatita y para la actividad biológica. Por otra parte, las sustituciones realizadas en R1 incrementan el potencial de unión a la hidroxiapatita y la prevención del crecimiento. Las modificaciones en la cadena lateral R2 determinan la potencia de reabsorción ósea del medicamento.¹³



Los bifosfonatos alteran el metabolismo óseo a nivel tisular, celular y molecular. A nivel tisular el efecto principal es disminuir el recambio óseo. A nivel celular, alterando el reclutamiento, adhesión, actividad y apoptosis de los osteoclastos y a nivel molecular, alterando la función osteoclástica mediante la interacción con receptores de superficie o enzimas intracelulares.¹⁴

En el hueso los BFF, se encuentran unidos con gran afinidad a los cristales de hidroxiapatita de la superficie ósea, inhibiendo su ruptura, desde aquí se absorben rápidamente y se dirigen hacia áreas de remodelación activa, actuando como potentes inhibidores de la resorción ósea. Los bifosfonatos también impiden la formación de cristales de calcio.¹⁵

Estos medicamentos al no ser compuestos biodegradables, son absorbidos, almacenados y excretados por el organismo sin metabolizarse. La biodisponibilidad del medicamento varía según la vía de administración: de 1-5% para la vía oral y hasta 100% de biodisponibilidad en una dosis vía intravenosa.^{15,16}

Farmacocinética

Los bifosfonatos se absorben lentamente después de su administración oral, y su absorción se ve disminuida en presencia de alimentos.

Se estima que aproximadamente el 80% es eliminado por el riñón y el 20% captado por el hueso. Su vida media plasmática es de 1 a 2 horas, pero su permanencia, una vez captado por el hueso es de años.¹⁷

No son metabolizados por el hígado, no se secretan en la bilis y se liberan inalterados en la orina. Su absorción depende de la vía de administración, cuando la dosis de bifosfonatos administrada es repetida, se acumulan en



la matriz ósea y pueden ser eliminadas solamente por el proceso de resorción ósea mediado por osteoclastos durante el remodelado, el cual no se lleva a cabo porque el proceso es inhibido por el fármaco. Por vía oral se absorbe en el intestino delgado entre el 1% y 10% del medicamento teniendo una vida media plasmática de 30min hasta 2 hrs, y por vía intravenosa, su absorción en el hueso es de 30% al 70% y el resto es excretado por orina.¹⁸ Fig.2

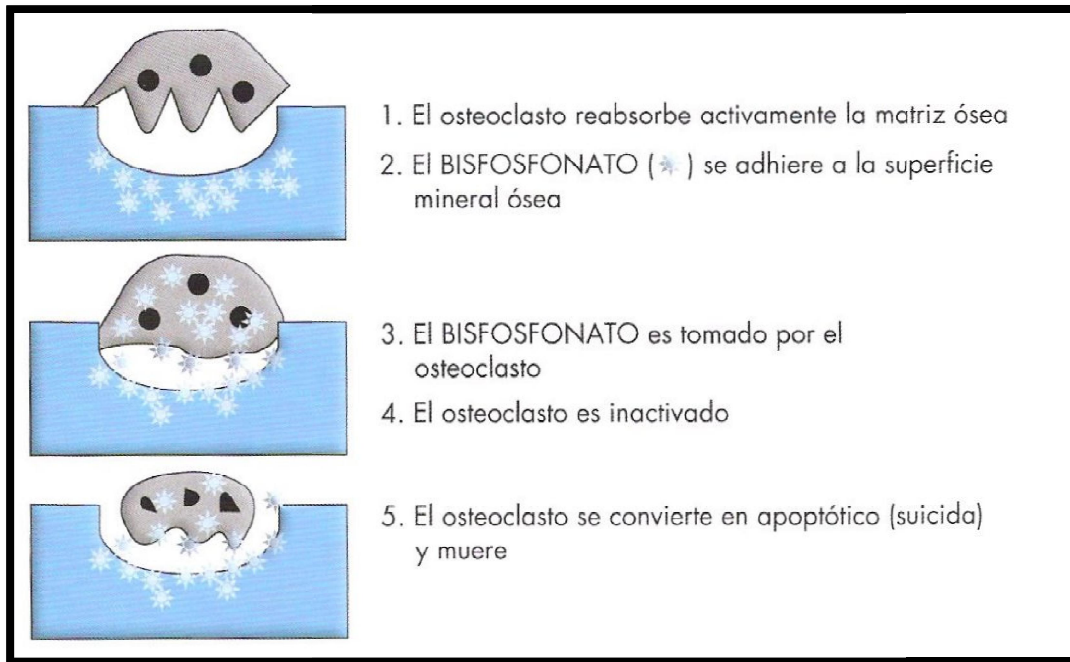


Fig. 2. Russell y Rogers. 1999. Representación esquemática de la acción inhibitoria de los bifosfonatos en osteoclastos, maduros y activos de resorción.¹⁹

1.4 Contraindicaciones

Las contraindicaciones para este tipo de medicamento son:



- Ácido Etidróico: Intolerancia, osteomalacia, insuficiencia renal grave, pacientes con historial de cálculos renales, Lactancia y embarazo.
- Ácido Clodróico: Hipersensibilidad al ác. Clodróico, insuficiencia renal grave, concomitancia con otros bifosfonatos, embarazo y lactancia.
- Ácido Pamidróico: Hipersensibilidad a Pamidróico o a otros bifosfonatos; lactancia, lactancia, insuficiencia hepática grave. Insuficiencia renal grave.
- Ácido Alendróico: Hipersensibilidad al ácido Alendróico, anomalías esofágicas y otros factores que retrasan el vaciamiento esofágico (estenosis o acalasia), imposibilidad de permanecer en posición sentada erguida o en bipedestación durante al menos 30 min., hipocalcemia. Además de dificultar para beber líquidos, con riesgo de aspiración.
- Ácido Tiludróico: Hipersensibilidad, antecedentes de alergia a los bifosfonatos, insuficiencia renal severa, enfermedad de Paget juvenil, embarazo y lactancia.
- Ácido Ibandróico: Hipersensibilidad al ácido ibandróico; hipocalcemia. Anomalías esofágicas que retrasen el vaciamiento esofágico (estenosis o acalasia); imposibilidad de permanecer erguido, tanto de pie como sentado, durante al me al menos 60 min. Embarazo y lactancia.
- Ácido Risedróico: Hipersensibilidad, hipocalcemia, embarazo y lactancia, insuficiencia renal grave, embarazo y lactancia.
- Ácido Zoledróico: Hipersensibilidad y/o a otros bifosfonatos, lactancia; embarazo, hipocalcemia, embarazo y lactancia.²⁰



1.5 Efectos adversos

Los bifosfonatos son generalmente seguros y bien tolerados, pero se ha generado preocupación sobre los efectos adversos relacionados con su uso a largo plazo, es decir, la osteonecrosis mandibular y las fracturas atípicas de fémur. Para la mayoría de las pacientes con riesgo elevado de fractura, los beneficios del tratamiento pueden superar con creces estos riesgos serios, pero poco frecuentes. Los bifosfonatos se acumulan en el hueso con un efecto protector que puede persistir después de suspender este medicamento, por lo cual es razonable considerar un descanso en el tratamiento. Existe considerable controversia sobre la duración óptima del tratamiento y de su descanso, éstos deben basarse en el juicio clínico y la evaluación individual del riesgo y del beneficio.²¹

Se estima que menos del 40% de los pacientes con prescripción de bifosfonatos los toman de forma adecuada.²²

En los últimos años, se han descrito fracturas femorales atípicas (FFA) en pacientes tratados con bifosfonatos, que han generado interés y preocupación al verse como una posible manifestación clínica de un “hueso congelado”, debido a la inhibición del recambio óseo y de la reducción de la resistencia ósea. Estas fracturas tienen características clínicas y radiológicas peculiares y llamativas. Se producen en la región subtrocanteriana lateral o diafisaria del fémur y son típicamente transversales o ligeramente oblicuas, se caracterizan radiológicamente por el engrosamiento difuso del córtex femoral. También hay presencia de dolor y falta de traumatismos previos a la fractura, las cuales pueden ser completas o incompletas, y pueden ser bilaterales en un 28,2% de los casos.



Se ha estimado una incidencia de una fractura atípica subtrocanteriana anual por cada 1.000 pacientes tratados.^{23,24}

Los bifosfonatos pueden causar irritación del esófago. La irritación del esófago puede causar esofagitis o úlceras esofágicas que podrían sangrar. El riesgo de estos eventos esofágicos es menor cuando los bifosfonatos por vía oral se prescriben adecuadamente y los pacientes siguen las indicaciones específicas para su uso.

El 21 de julio de 2011, la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA por sus siglas en inglés) continúa con la revisión de los datos de estudios publicados para evaluar si el uso de los bifosfonatos por vía oral está asociado con un mayor riesgo de cáncer de esófago. Los estudios más extensos que la FDA ha revisado hasta ahora, son dos estudios epidemiológicos que utilizaron una base de datos de pacientes (la Base de Datos para la Investigación en Medicina General del Reino Unido o GPRD por sus siglas en inglés). En uno de los estudios se observó que no existe un aumento en el riesgo de cáncer de esófago.

El segundo estudio encontró que se duplicó el riesgo de cáncer de esófago en pacientes que tuvieron 10 o más recetas de dicho medicamento o lo han tomado por más de 3 años. Otros investigadores externos estudiaron este tema utilizando una base de datos de pacientes distinta e informaron no haber hallado ni aumento ni reducción en el riesgo.

La FDA continúa con la revisión y aun no ha llegado a una conclusión sobre los pacientes que toman bifosfonatos por vía oral, y si tienen un mayor riesgo de desarrollar cáncer de esófago.^{25,26,27}



Los administrados vía intravenosa pueden producir fiebre, reacciones en la zona de administración, síntomas pseudogripales, y disminución del filtrado glomerular.²⁸

El uso de estos medicamentos a largo plazo puede traer consigo una serie de efectos adversos, entre las que se encuentran: osteonecrosis del maxilar o mandíbula, dolor musculoesquelético, fracturas atípicas, anemia, oftalmítis, disfonía y fibrilación auricular. La osteonecrosis del maxilar o mandíbula afecta la curación del daño óseo interrumpiendo el proceso de eliminación de hueso muerto por el hueso nuevo; cuando esto ocurre, partes o la totalidad del hueso de la mandíbula o maxilar se hace friable y finalmente este hueso muerto puede ser expuesto, esto hace que los pacientes presenten síntomas como dolor severo, inflamación de la mucosa, eritema alrededor de una área del hueso alveolar y malestar al comer, hablar o cepillarse los dientes.²⁹

También se ha observado que la combinación del Pamidronato y *Fusobacterium nucleatum* pueden causar la muerte de los fibroblastos gingivales, por lo tanto disminuye la producción del factor de crecimiento queratinocítico, esto sumado, a que haya infección en un sitio de extracción dental, causa retraso en la cicatrización de heridas.²⁸



CAPÍTULO II. TEJIDO ÓSEO

2.1 Tejido óseo

El hueso como tejido, representa un sistema biológico altamente dinámico que comprende una serie de eventos estrechamente regulados y sinérgicos, anabólicos y catabólicos que conducen a una homeostasis estructural esquelética y metabólica apropiada. Múltiples factores, pueden influenciar negativamente estos procesos, llevando a una masa ósea reducida, densidad disminuida, micro-arquitectura alterada, y una mayor fragilidad ósea.¹¹

El hueso es una variedad de tejido conectivo que está en constante recambio, formación y reabsorción, lo que permite mantener su volumen, reparación del daño tisular y la homeostasis del metabolismo de fósforo y calcio.³⁰

El hueso Brinda el marco estructural principal para el apoyo, movimiento, y protección de los órganos del cuerpo, forma la mayor parte del esqueleto y realiza distintas funciones básicas:

- Soporte para el cuerpo y sus cavidades vitales; es el principal tejido de sostén del organismo.
- Protección para las estructuras vitales (p. ej., el corazón).
- Base mecánica para el movimiento
- Almacenamiento de sales (p. ej., calcio).
- Aporte continuo de nuevas células sanguíneas.³¹



Los huesos se clasifican de acuerdo con su forma anatómica en: largos, cortos, planos, irregulares y sesamoideos. Los huesos largos presentan una diáfisis, epífisis, placa epifisiaria y metáfisis. La diáfisis está recubierta por periostio, que es un tejido conjuntivo denso, irregular, colágeno y no calcificado que cubre al hueso en su superficie externa y se inserta en el mediante las fibras de Sharpey, este se integra con dos capas: la capa fibrosa externa, que ayuda a distribuir los vasos y nervios que recibe el hueso, y la capa celular interna recubierta con endostio, un tejido conjuntivo delgado especializado, compuesto de una monocapa de células osteoprogenitoras y osteoblastos.^{32 33} Fig.3

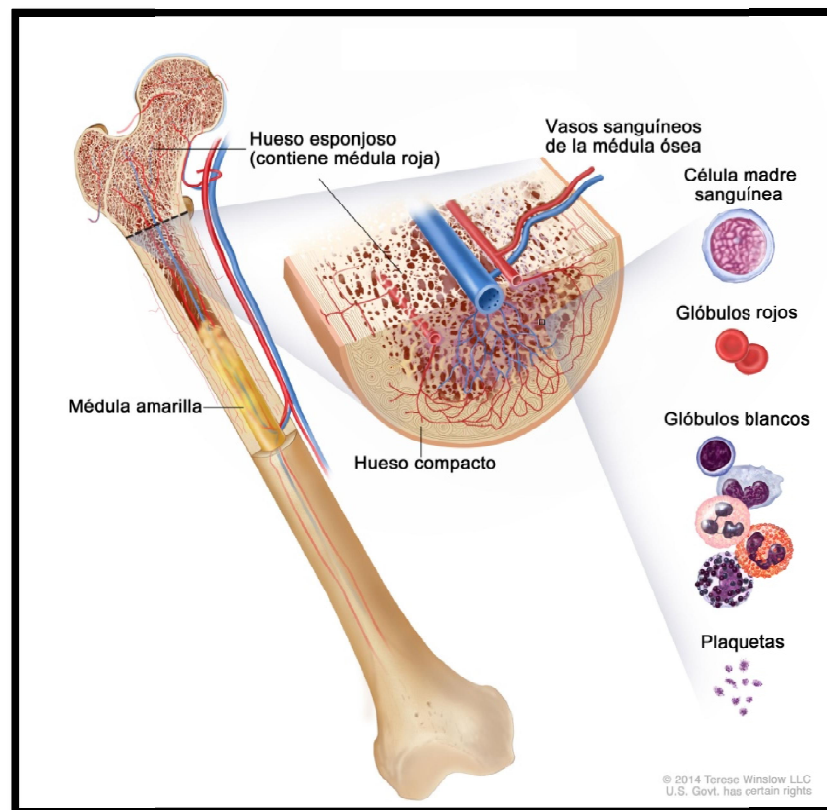


Fig. 3. Anatomía de los huesos largos mostrando la capa perióstica que cubre al hueso.³⁴



La mayoría de los huesos tardan muchos años en crecer y madurar. Todos los huesos derivan del mesénquima (tejido conectivo embrionario), por dos procesos diferentes:

- Osificación intramembranosa: aquí se forma el hueso membranoso durante el periodo embrionario y la osificación directa del mesénquima que se inicia en el periodo fetal.
- Osificación endocondral; en donde se forma el hueso cartilaginoso, estos moldes se forman a partir del mesénquima durante el periodo fetal y el hueso reemplaza posteriormente a la mayor parte del cartílago.³¹

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

El hueso compacto está compuesto por laminillas distribuidas en cuatro sistemas:

- Laminillas circunferenciales internas: no son tan extensas y se extienden hacia la cavidad medular.
- Laminillas circunferenciales externas: ubicadas debajo del periostio, forman la región más extensa de la diáfisis y contienen fibras de Sharpey que fijan el periostio al hueso.



- Sistema de conductos de Havers (osteonas): la mayor parte del hueso compacto se integra con abundantes sistemas de canales Haversianos (osteonas); cada sistema se forma con cilindros de láminas, dispuestos de manera concéntrica alrededor de un espacio vascular conocido como canal Haversiano.
- Laminillas intersticiales: a medida que se remodela el hueso, los osteoclastos resorben osteonas y los osteoblastos los reemplazan, los remanentes de osteonas permanecen como arcos irregulares de fragmentos laminares conocidas como láminas intersticiales rodeados de osteonas.^{32,33} Fig.4

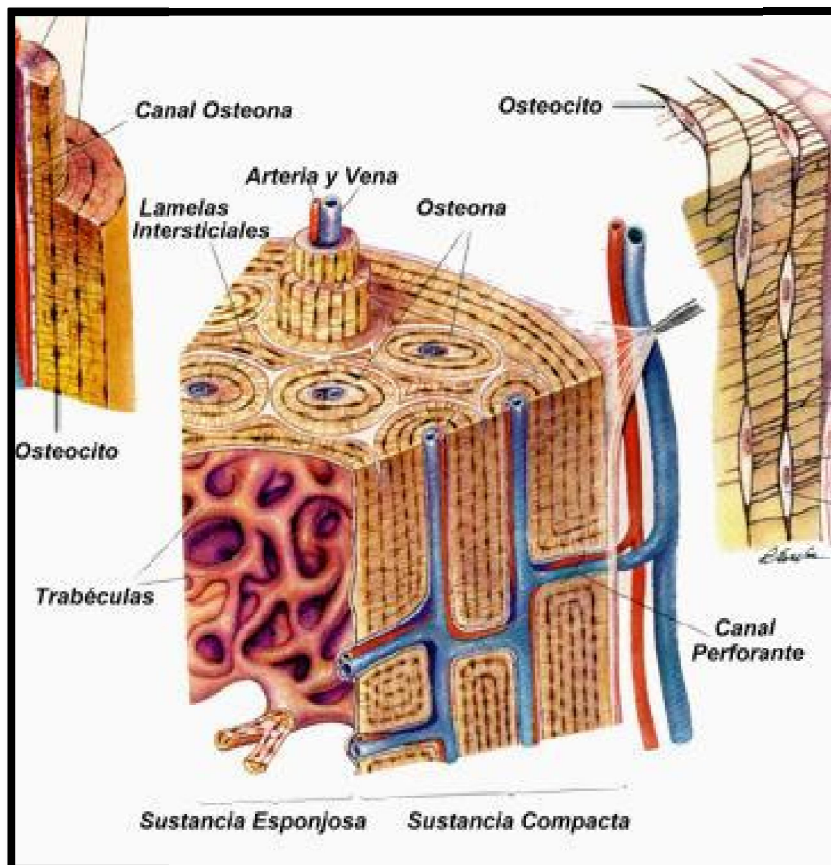


Fig. 4. Estructura microscópica de los componentes del hueso.³⁵



2.2 Arquitectura ósea

Existen dos tipos de hueso en el sistema esquelético, el hueso compacto y el hueso esponjoso (trabecular). Estos dos, se diferencian por la cantidad de materia sólida que los contiene y por el número y tamaño de los espacios que presenta.

Todos los huesos, poseen una delgada capa superficial de hueso compacto en torno a una masa central de hueso esponjoso, excepto, donde este último queda reemplazado por la cavidad medular. Dentro de la cavidad medular de los huesos del adulto, y entre las espículas (trabéculas) del hueso esponjoso, hay medula ósea amarilla que es grasa, o roja que forman las células sanguíneas y las plaquetas, o una combinación de ambas.

La arquitectura y la proporción de hueso compacto y esponjoso varían según la función. El hueso compacto aporta fuerza para soportar el peso, como son los huesos largos que presentan elevaciones que sirven de apoyo en el lugar de inserción de los músculos grandes.

El hueso en el sujeto vivo posee cierta elasticidad (flexibilidad) y gran rigidez (dureza).³³

Desde el punto de vista macroscópico el hueso muy denso en la superficie exterior es hueso compacto, muestra a simple vista una masa compacta sin espacios visibles, en tanto que la porción porosa que cubre la cavidad medular es hueso trabecular o esponjoso el cual muestra trabéculas óseas ramificadas y espículas que sobresalen de la superficie interna del hueso compacto hacia la cavidad medular, cavidad que aloja a la medula ósea, siendo un tejido hematopoyético.³²



Desde el punto de vista microscópico se revelan dos tipos de hueso: hueso primario: inmaduro o trabeculado y hueso secundario: maduro o laminar. El hueso primario es el inmaduro porque es el primero que se forma durante el desarrollo fetal y en la reparación ósea, tiene osteocitos en abundancia y haces irregulares de colágena, que se reemplazan y organizan con posterioridad como hueso secundario, excepto en los alveolos dentales. El contenido mineral del hueso primario es mucho menor que el del secundario, debido a que la matriz del hueso secundario está más calcificada y es más fuerte que el hueso primario.^{32,33}

2.3 Componentes de la matriz

La matriz orgánica del hueso está formada principalmente por colágeno y, también por proteínas no colágenas. La mayoría de los componentes de la matriz ósea, son sintetizados y secretados por los osteoblastos.

La reabsorción de la matriz ósea es necesaria para la adaptación del crecimiento, la reparación y la movilización mineral.

El hueso es remodelado durante la vida por la secuencia activación-reabsorción-formación (ARF) mediante la cual las acciones coordinadas de los osteoclastos y osteoblastos reemplazan al hueso viejo por nuevo.³⁶

osteocalcina

La osteocalcina, es una proteína no colágena, sintetizada únicamente por el osteoblasto que se encuentra presente en la matriz ósea y en la circulación. Luego de su síntesis, la osteocalcina es carboxilada en tres residuos glutámicos, lo que le confiere una gran afinidad por el material óseo lo cual le permite unirse a la hidroxiapatita presente en el hueso mineralizado.³⁷



Sin embargo, la fracción infracarboxilada, con menos de 3 residuos carboxilados, tiene una menor afinidad por el hueso. Así, una mayor proporción de osteocalcina infracarboxilada se encuentra en la circulación pudiendo actuar de forma directa sobre la célula beta pancreática y el adipocito.³⁸

Sialoproteína ósea

La sialoproteína ósea puede unirse fuertemente a la hidroxapatita, así, como a algunas células, ya que contiene un lapso de 10 residuos de ácido glutámico proporcionando un dominio cargado negativamente con alto potencial de unión de calcio.

La Sialoproteína ósea y osteopontina inhiben el depósito mineral cuando están presentes en solución, sin embargo, cuando se unen a un sustrato sólido pueden actuar como promotores de depósito mineral. La asociación de osteocalcina y/o sialoproteína ósea con fibrillas de colágena crea localmente altas concentraciones de calcio, conduciendo a precipitación del mineral.

Osteopontina

La osteopontina es similar a la sialoproteína ósea, es expresada en células óseas en diferenciación. La osteopontina está concentrada en pequeños depósitos globulares en la matriz ósea y en la lámina en la superficie ósea.

La OPN es sintetizada por una gran variedad de tipos celulares, incluyendo células relacionadas con la respuesta inmune como linfocitos T y macrófagos, así como células epiteliales, endoteliales, de músculo liso, fibroblastos, osteoclastos/osteoblastos y células tumorales.³⁹



La OPN puede unirse a un gran número de receptores. Estos receptores, directa o indirectamente activan vías de señalización celular permitiendo a la OPN mediar interacciones célula–célula y célula–matriz.⁴⁰

Osteonectina

La Osteonectina es una glicoproteína no colagenasa con gran afinidad por el colágeno tipo I, por el calcio y por la hidroxiapatita. Representa el 25% de las proteínas no colágenas. Se cree que interviene en la regulación de la adhesión celular entre la matriz y las células.

En el hueso es necesaria para la mineralización normal. Se parece a la fibronectina y está unida a las células óseas a través de integrinas.⁴¹

Es expresado por células osteoprogenitoras, osteoblastos y osteocitos jóvenes. Por su habilidad para unirse a varios tipos de colágenas y sustratos de moléculas de adhesión, la Osteonectina puede tener una función generalizada en la organización mediada por calcio de matrices extracelulares.

Factores de crecimiento

Los factores de crecimiento son señales bioquímicas capaces de modificar las respuestas de las células del organismo. Están involucrados en el control del crecimiento y diferenciación celular. Los Factores de crecimiento son péptidos, es decir, secuencias cortas de aminoácidos, que usualmente transmiten señales entre las células modulando su actividad. Estos actúan de mediadores biológicos, siendo responsables de distintos eventos como la mitosis, la quimiotaxis, la citodiferenciación, y la síntesis de la matriz; también, ejercen varios efectos sobre los procesos de cicatrización.



2.4 Osteoclasto

Los osteoclastos son uno de los tipos celulares que modelan los huesos del esqueleto, junto con los osteoblastos y los osteocitos. Son los encargados de eliminar el hueso de mala calidad o aquel que ha perdido sus cualidades de resistencia y de elasticidad. Degradan y reabsorben la matriz calcárea ósea.

Origen y desarrollo del osteoclasto

Los osteoclastos comprenden solamente el 1-2% de las células óseas, son las células encargadas de la reabsorción, se trata de células grandes (100µm) multinucleadas ricas en mitocondrias y vacuolas, y contienen fosfatasa que permite la desfosforilación de las proteínas cuya actividad es aprovechar para su identificación, tanto in vivo como in vitro, además, tienen receptores para calcitonina.

Los osteoclastos proceden de células madre hematopoyéticas medulares denominadas “Unidades Formadoras de Colonias de Granulocitos y Macrófagos” (CFU-GM), precursoras de macrófagos y monocitos.⁴²

Los osteoclastos tienen receptores para el factor estimulante de osteoclastos, factor estimulante de colonias I, osteoprotegerina (OPG) y calcitonina, entre otros. Estas células se encargan de resorber hueso, después de hacerlo estas células sufren apoptosis.³²

Los osteoblastos secretan tres moléculas de señalización que regulan la diferenciación de los osteoclastos. La primera de estas señales, el factor estimulante de colonias de macrófagos (M-CSF), se une con un receptor en el macrófago, al que induce a convertirse en un precursor proliferador de



osteoclastos, y da lugar a la expresión del receptor para activar el factor nuclear κ -B (RANK) en el precursor. Otra molécula de señalización del osteoblasto, RANKL, se une con el receptor RANKL en el precursor osteoclastico, lo induce a diferenciarse en el osteoclasto multinucleado, lo activa e intensifica la resorción ósea. La tercera molécula de señalización OPG, un miembro de la familia del receptor para factor de necrosis tumoral (TNFR) que puede servir como señuelo al interactuar con RANKL, lo que impide que se una con el macrófago y así inhibe la formación de osteoclastos. De esta manera, RANK, RANKL y OPG regulan el metabolismo óseo y la actividad osteoclastica.³³

Estas células, tienen dos especializaciones en la membrana: un borde en cepillo, que es donde tiene lugar la reabsorción y una zona clara, rica en microfilamentos, con integrinas que sirven de anclaje a la matriz. Para ello, los osteoclastos se movilizan hacia la zona a reabsorber y, seguidamente, se adhieren a la superficie ósea mineralizada por el ribete en cepillo sellando los bordes del área mediante las integrinas.⁴³ Fig.5

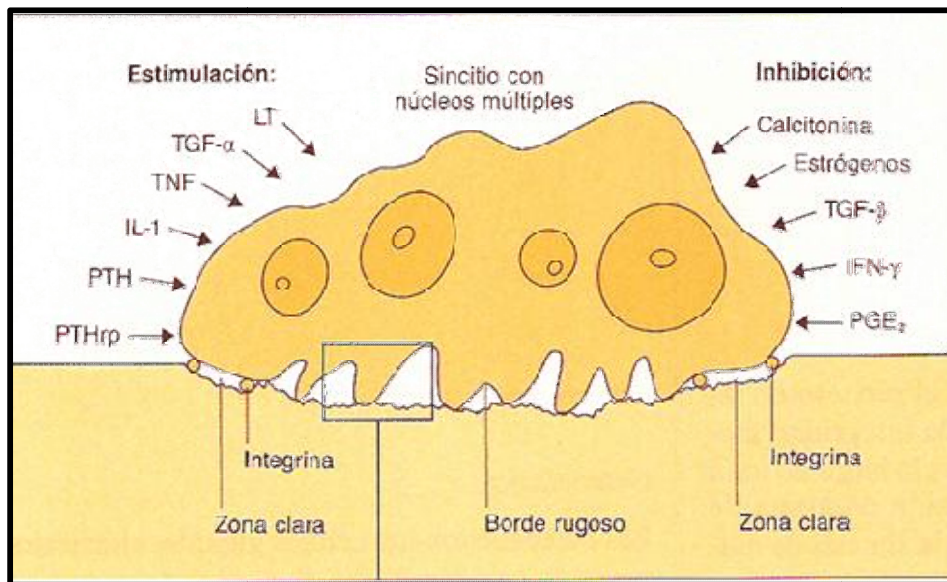


Fig.5. Esquema del osteoclasto y sus elementos.⁴⁵



En su estado maduro tienen la capacidad de unión al hueso a través de las integrinas $\alpha\beta3$ que se expresan en la superficie de los podosomas y que tienen la propiedad de interactuar con proteínas de la matriz, como osteopontina y vitronectina. Tras la señal de activación primaria, se produce el anillo de actina y el sellado hermético de la zona, que va permitir el intercambio de iones y proteasas necesario para la resorción ósea.⁴⁴

En osteoclastos migrantes, los podosomas se encuentran predominantemente en el borde direccional, mientras que en osteoclastos en reposo aparecen eventualmente distribuidos alrededor de la periferia de la célula. Muchas sustancias pueden bloquear el ensamble del citoesqueleto, trastornar la estructura podosomal y con esto interferir con la resorción ósea osteoclástica.

Función del osteoclasto

En la superficie de resorción, los osteoclastos presentan un “borde festoneado o rugoso” formado por abundantes microvellosidades irregulares provistas de microfilamentos de actina. Entre las microvellosidades se originan invaginaciones de membrana tubulares (lagunas de Howship) muy tortuosas que se introducen profundamente en el citoplasma.^{46,47}

En el borde externo de la superficie de resorción se encuentra una zona denominada zona de sellado del osteoclasto, la cual delimita un compartimiento cerrado entre el borde rugoso del osteoclasto y el hueso subyacente. Los microfilamentos que tiene se fijan al hueso permitiendo que debajo del borde rugoso, se forme un microambiente cerrado ideal para que se produzcan los fenómenos de la resorción.⁴⁶



Un osteoclasto activo en resorción ósea puede subdividirse en cuatro regiones morfológicamente identificables:

- Zona basal: localizada en la parte más alejada de las lagunas de Howship, aloja la mayor parte de los organelos, las mitocondrias, RER y polisomas, se distribuyen en la totalidad de las células, pero son más numerosos cerca del borde en cepillo.
- Borde en cepillo: es la porción de la célula que participa directamente en la resorción del hueso. Sus prolongaciones digitiformes son activas y dinámicas.
- Zona clara: es la región de la célula que rodea inmediatamente la periferia del borde en cepillo. No contiene organelos pero incluye muchos microfilamentos de actina que forman un anillo y su función es ayudar a las integrinas del plasmalema de la zona clara a conservar el contacto con la periferia ósea de la laguna de Howship.
- zona vesicular: la zona vesicular se encuentra entre la zona basal y el borde de cepillo, consiste en numerosas vesículas endocíticas y exocíticas que transportan enzimas lisosómicas y metaloproteinasas al compartimiento subosteoclástico y los productos de la degradación ósea a la célula.

2.5 Remodelado óseo

El proceso de remodelado óseo es un fenómeno equilibrado que permite la renovación de un 5% del hueso cortical y un 20% del hueso trabecular al año, y a pesar de que el hueso cortical presenta el 75% del total, la actividad metabólica es mucho mayor en el hueso trabecular.



El remodelado existe durante toda la vida, pero es solo hasta la tercera década que el balance es positivo. A partir de la quinta década es donde existe más reabsorción y la masa ósea disminuye.⁴⁹

El hueso es un tejido altamente dinámico que tiene la capacidad de adaptarse con base a las necesidades biológicas. Así, el hueso ajusta sus propiedades biológicas de acuerdo con los requerimientos metabólicos y mecánicos.

La osteona es la unidad funcional del hueso, que a su vez este se encuentra formado por el sistema de Havers, que es un vaso sanguíneo con hueso circunscrito; y los conductos de Volkman, que unen a los conductos de Havers en forma horizontal.

El mecanismo de adaptación esquelética se lleva a cabo principalmente con los procesos de reabsorción ósea y formación ósea y se refiere colectivamente como “remodelación ósea”.

- 1) El hueso es reabsorbido por los osteoclastos, después, nuevo hueso es depositado por las células osteoblásticas. Desde la perspectiva de la remodelación ósea, se ha propuesto que los osteoclastos reconocen y atacan sitios esqueléticos de integridad mecánica comprometida, por lo tanto, se inicia el proceso de remodelación ósea con el propósito de generar nuevo hueso que sea mecánicamente competente.
- 2) El proceso de remodelación se verifica en las unidades multicelulares básicas (UMB). Una unidad multicelular básica comprende: una fuente de osteoclastos que residen en una superficie de hueso recientemente reabsorbido, un compartimiento que contiene vasos y pericitos; y una capa de osteoblastos presentes en una matriz



orgánica recientemente formada conocida como el “frente de deposición”.

Uno de los mecanismos de acople en la remodelación mejor estudiados es el de la activación del osteoclasto mediada por el activador del receptor del factor nuclear ligando κ B (RANKL).^{11,50, 51} Fig.6

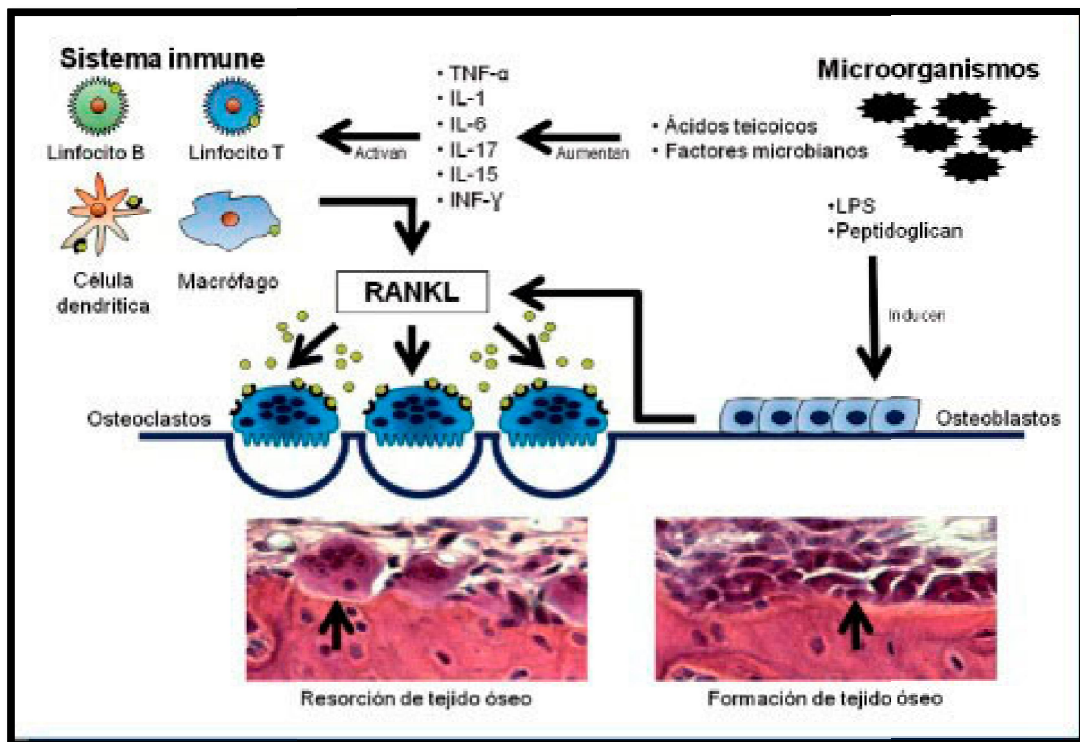


Fig.6. Mecanismo de acción del osteoclasto en la reabsorción y formación ósea.⁴⁸



CAPÍTULO III. MAXILAR

3.1 Anatomía del maxilar

El maxilar es un hueso par, simétrico y corto que participa en la constitución de la cavidad orbitaria, de la bóveda palatina, de las cavidades nasales y de la fosa infratemporal. Constituye la pieza principal del macizo facial. Ambos huesos son los que forman la maxila.⁵²

Está situado en la parte anterior y medial de la cara formando gran parte de esta. Es un cuerpo aplanado en sentido transversal, de contorno cuadrilátero que presenta dos caras, cuatro bordes y cuatro ángulos.⁵³

- Cara lateral: se articula con el hueso cigomático, la mitad caudal de la cara lateral de la maxila presenta una serie de eminencias alveolares, verticales y romas separadas por depresiones en canal, que corresponden a las raíces dentarias, llamadas yugos alveolares. De ellas, una más marcada causada por el canino, se llama eminencia canina, junto con el orificio infraorbital forman la fosa canina.

- Cara medial (nasal): en esta se implanta una lámina horizontal llamada proceso palatino, que la divide en dos partes; una cara nasal y una caudal en relación con el techo de la boca.

- Borde anterior: es agudo y se articula con los huesos nasales.

- Borde posterior: recibe el nombre de tuberosidad de la maxila, es grueso y convexo transversalmente y presenta los agujeros y canales alveolares.

- Borde superior: es rugoso, ocupado por semiceldas y es interceptado por el canal lagrimonasal.



•Borde inferior: es curvo y forma el proceso alveolar donde se aloja la raíz de los dientes.

•Ángulos: el anteroposterior es el más importante, ya que de él se desprende el proceso frontal palatino, situado en sentido dorsal a la maxila en la parte profunda de la cara.

La maxila está formada por hueso compacto con pequeños islotes de tejido esponjoso en la base del proceso frontal especialmente en el borde alveolar. El centro del hueso presenta una cavidad de forma piramidal que corresponde al seno de la maxila.⁵⁴

El maxilar además se articula con los huesos nasales, que se encuentran a los lados de la línea media, el hueso lagrimal, situado entre la maxila y el hueso etmoides, en la pared medial de la órbita, el hueso cigomático que está entre el temporal, el frontal y la maxila y por ultimo con el vómer que se encuentra en parte del septo de las cavidades nasales.

3.2 Características

Es un hueso del Cráneo, par, corto, neumático, aplanado en sentido transversal, de forma irregular cuadrilátera. Es el hueso más importante del Viscerocráneo.



3.3 Localización

Está situado en la parte anterior y medial de la cara formando gran parte de esta. Es un hueso neumático puesto que esta excavado por una gran cavidad, el seno maxilar que está recubierta de mucosa y llena de aire.⁴⁸

El borde anterior del proceso frontal, sus caras y las que participan del borde orbitario son subcutáneas, y están tapizadas por las partes blandas de la cara y de la mejilla.

La cara medial del proceso frontal y la superior del proceso palatino de la maxila, se pueden explorar por vía nasal (rinoscopia).

El borde alveolar y la cara inferior del proceso palatino son explorables a través de la cavidad bucal.⁵²

3.4 Función

Su función se basa en la masticación y como elemento principal de la implantación de los órganos dentales superiores y en él se articulan mediante uniones inmóviles el resto de los huesos de la cara, excepto la mandíbula.



CAPÍTULO IV. MANDÍBULA

4.1 Anatomía de la mandíbula

La mandíbula es un hueso impar, relacionado estrechamente con la actividad de los músculos masticadores, consta del cuerpo y de dos ramas. Está configurado en un cuerpo cóncavo hacia atrás en forma de herradura; sus extremos se dirigen hacia arriba formando con el cuerpo un ángulo casi recto.⁵²

- Cara anterior: presenta la protuberancia mentoniana o mental, un tubérculo mentoniano de ambos lados, el agujero mentoniano que se encuentra debajo del segundo premolar inferior a nivel de la raíz, también se encuentra el canal mandibular que se inicia en el agujero mentoniano y recorre el interior de la mandíbula, y por último se observa, la línea oblicua que está a los lados de los tubérculos mentonianos.

- Cara posterior (bucco cervical): en ella se encuentra la fosa digástrica localizada en su parte media e inferior, la fosa sublingual que aloja a la glándula salival, que recibe el mismo nombre. También, en la línea media presenta cuatro pequeñas eminencias que reciben el nombre de espinas mentoneanas que dan la inserción a los músculos genioglosos en las superiores y en las inferiores a los músculos geniohioideos. Después se encuentran las líneas milohioideas para la inserción de este músculo, y por último la fosa submandibular ubicada por abajo del extremo posterior de la línea milohioidea.⁵²



- Porción craneal o alveolar: forma el arco alveolar inferior que presenta 16 alveolos dentales en dentición permanente y 10 en dentición temporal, los septos o tabiques interalveolares, son los tabiques que separan cada cavidad alveolar.

- Borde caudal o base: presenta un canal en la unión de la rama para el paso de la arteria facial.

Las ramas mandibulares son dos láminas cuadriláteras aplanadas transversalmente, más alta que ancha y con dirección ascendente que están adosadas a las partes del cuerpo. Presenta un aspecto medial y otro lateral y cuatro bordes.

- Lateral: presenta la tuberosidad maseterina en donde se fija el musculo masetero.

- Medial: se localiza el agujero o foramen mandibular que da paso a los vasos y nervios alveolares inferiores, la línula de la mandíbula se encuentra en la entrada del agujero mandibular (antes espina de Spix), en ella se inserta el ligamento esfenomandibular, también, está el surco milohioideo que va de la línula a la fosa mandibular y aloja a los vasos y nervios milohioideos, por último, se encuentra la tuberosidad pterigoidea que dan inserción al pterigoideo medial.

- Borde superior: presenta el proceso coronoideo en donde se inserta el tendón del musculo temporal, incisura de la mandíbula que da paso a vasos y nervios maseterinos, el proceso condilar que se articula con la fosa mandibular del temporal y también se encuentra el cuello de la mandíbula que en la parte interna se encuentra la fosa pterigoidea en donde se inserta el pterigoideo lateral.⁵³



El borde anterior, inferior y posterior, son los límites de las ramas en donde el posterior está relacionado con la glándula parótida.⁵³

4.2 Características

La mandíbula es un hueso impar, fuerte, medio, simétrico y móvil que forma por si solo el esqueleto de la mandíbula.

La mandíbula es un hueso extremadamente sólido, especialmente a nivel de su cuerpo. El tejido óseo compacto que lo forma es espeso y son necesarios traumatismos violentos para fracturarlo.

El borde superior del cuerpo esta tapizado por una lámina bastante densa de tejido esponjoso que rodea los alveolos dentarios. La rama es menos espesa y menos solida pero su envoltura muscular la torna bastante poco vulnerable.⁵²

4.3 Localización

Su localización constituye el tercio inferior de la cara.

4.4 Función

Su nombre viene de “mandera” que significa masticar



CAPÍTULO V. OSTEONECROSIS DE MAXILAR Y MANDÍBULA

5.1 Etiopatogenia de la osteonecrosis del maxilar y mandíbula

La osteonecrosis, también denominada necrosis avascular, aséptica o necrosis ósea isquémica, es una enfermedad producida por la falta temporal o permanente de irrigación sanguínea al hueso, que da lugar progresivamente a la muerte del tejido óseo y a la destrucción del hueso o de la superficie de las articulaciones si el proceso ocurre cerca de una articulación.

Los huesos y la médula ósea del cuerpo humano están compuestos por células vivas que necesitan un suministro constante de sangre para permanecer saludables. Si el flujo de sangre hacia estas células disminuye significativamente, las células mueren, y así se hundiría el hueso. Este proceso se denomina osteonecrosis.

El hundimiento del hueso eventualmente puede producir una artritis degenerativa (también denominada artrosis) de las articulaciones cercanas, con mayor frecuencia en caderas y rodillas y los sitios afectados con menor frecuencia son los hombros, las manos, los pies, el maxilar y la mandíbula.

Los factores de riesgo para desarrollar osteonecrosis son:

Factor de riesgo del propio medicamento

- Potencia del bifosfonato (zolendronato, pamidronato, alendronato).
- Vía de administración (IV - oral).
- Duración del tratamiento.

Factor de riesgo local

- Cirugía dentoalveolar (exodoncias, colocación de implantes y apisectomías).



-
- Higiene oral deficiente.
 - Lesiones periodontales.
 - Lesiones dentales inflamatorias (abscesos de origen periodontal o dental).
 - Torus palatino o lingual, exostosis, línea milohioidea.
 - Trauma debido a prótesis deficientes.
 - Historia de osteonecrosis/osteomielitis en los maxilares

Factor de riesgo demográfico y sistémico

- Edad: (>65 años).
- Sexo: (femenino> masculino)
- Tratamiento crónico con corticoesteroides.
- Quimioterapia.
- Terapia estrogénica.
- Abuso de alcohol o tabaco.
- Diagnóstico de cáncer
- Diálisis renal.
 - Osteopenia/Osteoporosis.
 - Malnutrición.
- Diabetes.
- Obesidad.
- VIH
- Coagulopatías, discrasias sanguíneas y desórdenes vasculares.
- Hiperlipidemia.
 - Desórdenes del tejido conjuntivo.
- Mal de Gaucher.
- Lupus eritematoso sistémico.
- Hipotiroidismo.
- trasplante de órganos.^{55,56}



La etiología y la fisiopatología de la osteonecrosis de la mandíbula y maxilar son desconocidas, hay muchos informes que sugieren que el tiempo de exposición a los bifosfonatos es un factor de riesgo significativo y que el mayor riesgo se produce después de la cirugía dentoalveolar. Mientras que otros informes dicen que se puede desencadenar por infección y en pacientes que reciben terapia intravenosa.

Cuando la osteonecrosis mandibular o maxilar se manifiesta por la traumatización del tejido óseo; ya sea por extracción severa o cirugía ósea, el hueso traumatizado necesita reparación, por lo que atrae a los osteoclastos. Sin embargo, los osteoclastos son incapaces de iniciar el proceso de reparación, porque no pueden adherirse a las superficies óseas para reabsorber la matriz debido a los bifosfonatos incorporados. El hueso traumatizado podría mantener el envío de señales para atraer a los osteoclastos para la reparación, y como resultado los osteoclastos se acumulan cerca de las superficies óseas.⁵⁹

5.2 Epidemiología de la osteonecrosis del maxilar y mandíbula

La osteonecrosis de los huesos maxilares es una complicación del tratamiento antineoplásico que requiere especial consideración y análisis. Aunque en 1995 se reporta el primer caso de osteonecrosis por bifosfonatos, aún no se conocían del todo los factores de riesgo y los mecanismos involucrados.

La prevalencia reportada ha sido de 1 al 5% con pacientes tratados con bifosfonatos vía intravenosa y del 0.001 al 0.01 con bifosfonatos orales. El sitio más afectado es la mandíbula presentándose afectada en un 78% siendo el maxilar afectado en un 16%. La osteonecrosis puede afectar a



personas de cualquier edad pero es más frecuente en personas entre los 30 y 50 años.⁵⁷

Basados en la revisión de información publicada, el riesgo de ONM asociada con terapia oral de bifosfonatos para la osteoporosis parece ser baja, estimada entre 1 en 10,000 pacientes. Sin embargo, la incidencia de la ONM evoluciona rápidamente y la incidencia real puede ser mayor. El riesgo de ONM en pacientes tratados con altas dosis de bifosfonatos intravenosos para el cáncer es claramente mayor, en el rango de 1- 10 por 100 pacientes (dependiendo de la duración de la terapia). Por esta razón, se prefiere la terapia con bifosfonatos orales y se recomienda que cualquier tratamiento odontológico se efectuó antes de comenzar el tratamiento. Sin embargo, cabe mencionar que los pacientes con enfermedad de hueso metastásico, reciben comúnmente otra terapia, como quimioterapia y corticoesteroides de mantenimiento, de forma concomitante además de los BFF. Por lo tanto, los esteroides y/o mantenimiento de la quimioterapia probablemente contribuyan a un mayor riesgo de desarrollar osteonecrosis de la mandíbula en pacientes oncológicos. Y en el caso de pacientes con osteoporosis / osteopenia, existe una asociación positiva entre un mayor riesgo de ONM. El riesgo de desarrollarlo en pacientes tratados con terapia oral aumenta cuando la duración del tratamiento se extiende más de tres años.¹¹

5.3 Localización de la osteonecrosis del maxilar y mandíbula

El hueso maxilar y la mandíbula son las zonas más susceptibles a presentar osteonecrosis, esto se fundamenta en que la tasa de recambio óseo del hueso alveolar es 10 veces mayor que en los huesos largos. La mandíbula tiene un mayor suministro de sangre que otros huesos y una velocidad de



rotación más rápida en relación con su actividad diaria. Se ha observado que la mandíbula tiene mayor predisposición que el hueso maxilar, esto es debido a que la tasa de recambio óseo en la cresta alveolar es dos veces mayor en la zona del canal mandibular, y de 3 a 5 veces mayor que en la parte basal. Con la presencia de los dientes y las fuerzas de masticación, la zona de la mandíbula está sometida a más presión, por lo tanto, tiene mayor recambio óseo, y debido a este estímulo se aumenta la actividad antiosteoclástica de los bifosfonatos.⁵⁸ Fig.7 (A)

El fenómeno para contrarrestar las fuerzas de masticación que se ejercen sobre la región apical, el área de bifurcación radicular y la lámina dura a través del ligamento periodontal es el remodelado óseo, sin embargo, si el paciente ha absorbido y acumulado una cantidad suficiente de bifosfonatos, la lamina dura no puede llevar a cabo la remodelación ósea y se vuelve hipermineralizada; si continua la acumulación de bifosfonatos, junto con la demanda de remodelado óseo, el hueso alveolar no podrá dar respuesta, por lo que se presentará la necrosis. Cuando se presenta disminución del aporte sanguíneo en la mucosa que recubre el hueso necrótico, se presenta una zona de hueso expuesto. La osteonecrosis por bifosfonatos no se limita únicamente a la región alveolar, sino también en los torus, sobre todo en pacientes edéntulos en las áreas de soporte de las prótesis totales. Los torus cuentan con un disminuido aporte sanguíneo, una alta tasa de recambio óseo y la mucosa que los cubre es muy delgada, lo que lo hace un sitio con predisposición a osteonecrosis. Fig.7 (B)



(A)



(B)



(C)



Fig. 7 (A) osteonecrosis maxilar en paciente edéntulo, (B) osteonecrosis de hueso alveolar expuesto, (C) osteonecrosis maxilar en paciente dentado.⁶⁰



Los tratamientos dentales invasivos, la enfermedad crónica dental, la fina mucosa que recubre el hueso y las características anatómicas y morfológicas hacen que las condiciones de los bifosfonatos se manifiesten en mayor porcentaje en la mandíbula. La osteonecrosis de la mandíbula y maxilar es una entidad que se viene describiendo desde 2003, y puede ocurrir espontáneamente, pero frecuentemente se asocia con las condiciones y procedimientos dentales que aumentan el riesgo de experimentar trauma óseo. Más común, es la ONM asociada con procedimientos invasivos, tales como, la extracción agresiva con hueso dental en personas mayores de 65 años, la periodontitis, el uso prolongado de bifosfonatos, el tabaquismo, el uso de la prótesis y la diabetes se han asociado con un mayor riesgo a desarrollar ONM.⁵⁸ Fig.7 (C)

5.4 Diagnóstico y tratamiento de la osteonecrosis del maxilar y mandíbula

El diagnóstico de la osteonecrosis maxilar y mandibular causada por bifosfonatos es de forma clínica en primera instancia. En estos casos la biopsia está contraindicada porque existe riesgo de progresión y exacerbación, pero el hueso obtenido por intervención quirúrgica debe ser enviado a un estudio histopatológico. La lesión se presenta como un área de hueso expuesto junto con la inflamación de los tejidos blandos, secreción purulenta, movilidad de los dientes y la lesión no responde a un desbridamiento local o antibióticos. También puede haber una sensación de adormecimiento, pesadez o sensibilidad de la mandíbula. Sin embargo, la lesión puede permanecer asintomática durante semanas o meses. De vez en cuando, dolor en la mandíbula puede ser el único síntoma sin ninguna evidencia de anomalía radiológica.



Un auxiliar de diagnóstico es la imagenología en donde se puede determinar la extensión de la necrosis y la posición del sequestro; en estas opciones se encuentra la radiografía panorámica, tomografía computarizada, tomografía computarizada de haz cónico, y la resonancia magnética. Para un diagnóstico más acertado y un tratamiento eficaz, el personal de salud, también se puede ayudar de un estudio histológico y estudios de laboratorio.^{61,62}

La sociedad española de cirugía oral y maxilofacial (SECOM) elabora 4 criterios clínicos para diferenciar la osteonecrosis de los maxilares en relación con bisfosfonatos (OMRB) de otras patologías que cursen con exposiciones óseas y retrasos en la cicatrización de los procesos alveolares.⁶³ Tabla 1

Criterios clínicos

- 1. Paciente que ha recibido, está recibiendo o recibió bisfosfonatos intravenosos u orales sin antecedentes previos de radioterapia en el territorio maxilofacial.**
- 2. Presencia de una o varias lesiones ulceradas con exposición ósea en el maxilar superior y/o la mandíbula de más de ocho semanas de evolución (AAOMS, 2006).**
- 3. Esta exposición ósea puede ser asintomática y autolimitada en su tamaño, o acompañarse de dolor, aumento en su extensión y formación de sequestros óseos**
- 4. Algunos casos de OMRB pueden presentarse sin una exposición ósea franca, predominando el dolor de origen no filiado, con o sin pequeñas fístulas orales.**

Tabla 1. Criterios clínicos para el diagnóstico de la osteonecrosis a diferencia de las patologías que cursen con exposición ósea.⁶³



La Asociación Americana de Cirujanos Orales y Maxilofaciales (AAOMS), propone 5 etapas en la clasificación para el diagnóstico de ONM.⁶⁴ Tabla 2

| Etapas | Descripción |
|----------------------------|--|
| Categoría de riesgo | Paciente ha sido tratado con bifosfonatos (oral o IV) aparentemente no hay hueso necrótico. |
| Etapas 0 | Presencia de signos y síntomas clínicos no específicos, sin evidencia clínica de necrosis ósea. |
| Etapas 1 | Presencia de hueso necrótico y expuesto en pacientes asintomáticos, sin evidencia de infección. |
| Etapas 2 | Presencia de hueso necrótico expuesto asociado con infección (dolor y eritema, con o sin drenaje purulento). |
| Etapas 3 | Presencia de hueso necrótico expuesto, dolor, infección y una de las siguientes manifestaciones clínicas: hueso expuesto y necrótico que se extiende más allá de la región del hueso alveolar, lo que produce fractura patológica, fistula extraoral, comunicación bucosinusal, osteólisis que se extiende al borde inferior de la mandíbula o al piso del seno maxilar. |

Tabla 2. Etapas para el diagnóstico de ONM (AAOMS).⁶⁴

Actualmente, se consideran diferentes criterios para el tratamiento eficaz de la osteonecrosis inducida por bifosfonatos, por lo que la prevención es extremadamente importante. Las máximas precauciones deben tomarse en pacientes que están en el riesgo de desarrollar osteonecrosis de la mandíbula, especialmente cuando se contempla cualquier procedimiento quirúrgico dental como extracciones, apicectomías retrógradas, cirugía periodontal y la colocación del implante. Fig.8

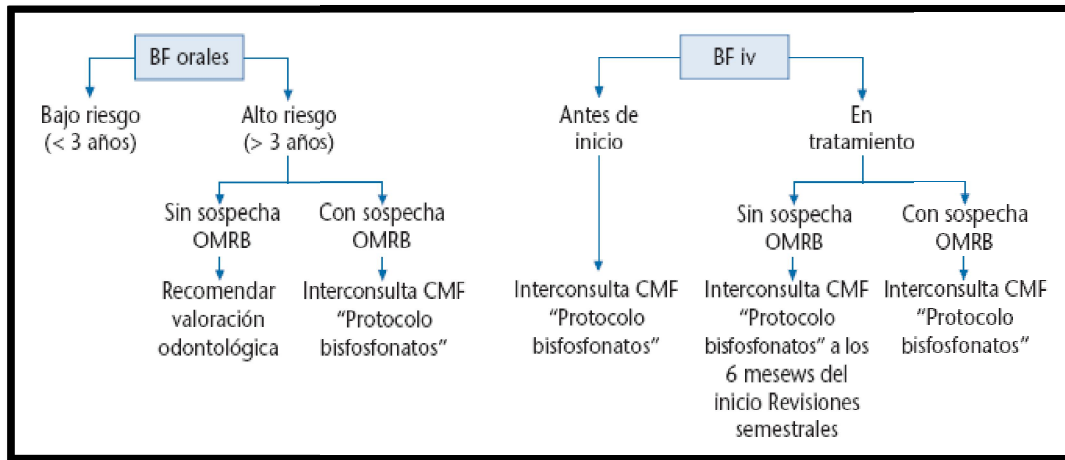


Fig. 8 Esquemas de las medidas de prevención para pacientes tratados con bifosfonatos.⁶³

El tratamiento de la osteonecrosis puede variar desde la simple observación, remoción del fragmento óseo o en casos muy graves el de la mandíbula.⁵⁸ Fig.9

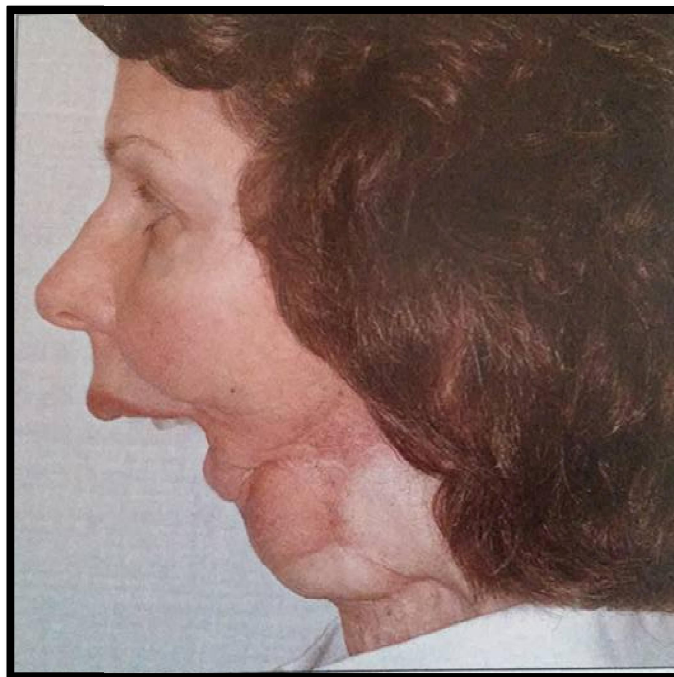


Fig.9 Remoción total de la mandíbula en paciente con osteonecrosis⁵⁸



Las opciones de Tratamiento que ha pautado la sociedad española de cirugía oral y maxilofacial (SECOM), dependiendo del estadio en el que se encuentre son:

• **Estadio 1:** exposición de hueso necrótico, asintomática y sin signos de infección:

1. Cuantificación en milímetros del tamaño de la exposición.
2. Sugerir, si fuera posible, la suspensión del bifosfonato por parte del médico que lo prescribió.
3. Enjuagues de clorhexidina al 0,12% o al 0,2% cada 12 horas durante 15 días.
4. Control evolutivo a los 15 días
5. Control evolutivo al mes:
-Mejoría o resolución: sugerir al médico correspondiente la restauración del bifosfonato si la situación clínica del paciente lo aconseja. Aplicar rigurosamente las normas de prevención.

• **Estadio 2:** exposición de hueso necrótico, en pacientes con dolor y signos de infección.

1. Cuantificación en milímetros del tamaño de la exposición.
2. Recomendar, si fuera posible, la suspensión del bifosfonato por parte del especialista que lo prescribió.
3. Mandar enjuagues de clorhexidina al 0,12% o al 0,2% cada 12 horas durante 15 días.
4. Administrar antibiotico oral de manera empírica (mientras no se disponga de resultados de cultivo y antibiograma):
-Primera indicación: Amoxicilina/ácido clavulánico 2.000/125 mgrs. Cada 12 horas, durante 15 días.



-Pacientes alérgicos a Penicilina: Levofloxacino 500 mgrs. Cada 24 horas, durante 15 días. Alternativa: Azitromicina.

5. Administrar anti-inflamatorios no esteroideos (AINES) por vía oral.

6. Control evolutivo a los 15 días:

-Menor tamaño de exposición, desaparición o mejoría del dolor, pasar a tratamiento de estadio 1.

-Persistencia o agravamiento de la sintomatología: Mantener la misma pauta de tratamiento durante otros 15 días. Solicitar estudio complementario: TC.

7. Control evolutivo al mes.

• **Estadio 3:** exposición de hueso necrótico, en pacientes con dolor, signos de infección y evidencia clínica o radiográfica de secuestro óseo u otra complicación (tal como fracturas).

1. Recomendar, si fuera posible, la suspensión del bifosfonato por parte del médico que lo prescribió.

2. Administrar antibiotico oral y enjuagues con clorhexidina al 0,12% o al 0,2% cada 12 horas durante 15 días.

3. Bajo anestesia local, si fuera posible, eliminar el secuestro óseo incluyendo, si fuera necesario, la extraccion de los dientes involucrados, irrigación del lecho quirúrgico con clorhexidina 0,12% y cierre del defecto con material reabsorbible.

4. Control evolutivo a los 15 días:

-Evolución favorable: suspender la terapia antibiótica oral y los antiinflamatorios. Mantener los enjuagues con el colutorio. Aplicar rigurosamente las normas de prevención sobre los dientes remanentes.

Control a los 15 días. ⁶³ Fig.10



-Evolución desfavorable (incremento en la exposición, dolor intenso, signos de infección): Mantener la prescripción del antibiótico, enjuagues y antiinflamatorios durante 15 días.

5. Control evolutivo al mes:

-Evolución favorable: Promover, si la situación clínica lo requiere, la reincorporación del tratamiento con el bifosfonato.

-Evolución desfavorable: Programar nueva cirugía, igualmente conservadora bajo anestesia local.⁶³

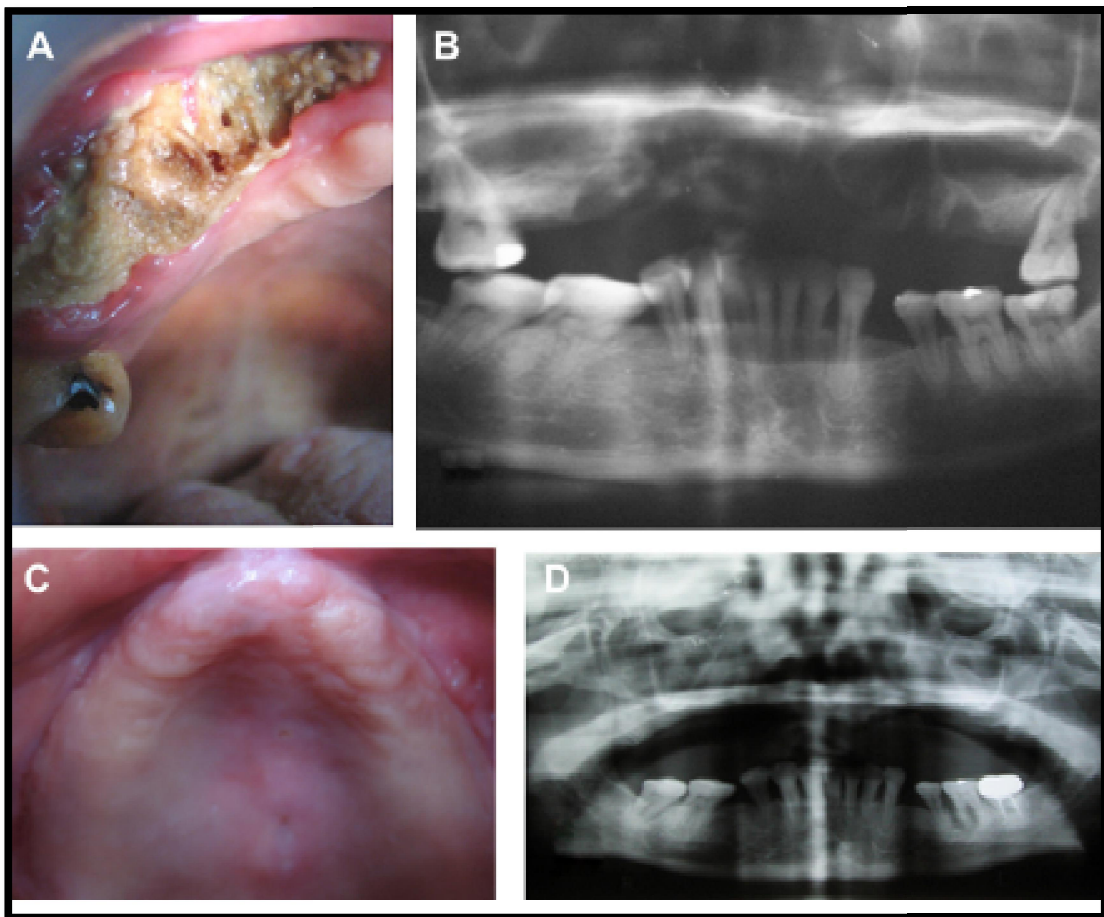


Fig. 10 (A) Fotografía clínica inicial que muestra un fragmento de hueso necrótico expuesto en la parte anterior del maxilar derecho; (B) Radiografía inicial radiolúcida y la lesión radiopaca en la parte anterior del maxilar derecho; (C),(D) Seguimiento clínico y radiológico 8,5 meses después de la extirpación quirúrgica del fragmento de hueso necrótico.⁶²



CAPÍTULO VI. OSTEONECROSIS DE MAXILAR Y MANDÍBULA EN PACIENTES TRATADOS CON BIFOSFONATOS.

En el año 2001 se reportan con más regularidad los efectos secundarios de los bifosfonatos. Debido a que en ese momento ya se había difundido ampliamente su uso y se empezaron a diagnosticar en pacientes, bajo estos tratamientos, lesiones óseas dentofaciales con el diagnóstico de osteomielitis refractarias. Posteriormente en el año 2003 se estableció el diagnóstico definitivo de necrosis ósea de los maxilares asociada a los bifosfonatos.⁶¹

La Sociedad Americana de Investigación Ósea y Mineral define las lesiones confirmadas de ONM como áreas de hueso expuesto en la región maxilofacial que no han cicatrizado dentro de las ocho semanas después de la identificación por un profesional de la salud, en un paciente que ha recibido tratamiento con bifosfonatos y no estuvo expuesto a terapia de radiación en la región Craneofacial.¹¹

La ONM se presenta como una lesión ósea expuesta asintomática, aunque el primer informe de Marx reportó casos de osteonecrosis dolorosa. Los criterios de estadificación del 2009 desarrollados por la Asociación Americana de Cirujanos Orales y Maxilofaciales (AAOMS), mencionan que normalmente la osteonecrosis se produce después de extracciones dentales u otras cirugías dentoalveolares, pero en algunos casos se produce sin causas anteriores evidentes. Fig.11



Fig. 11 osteonecrosis del maxilar en paciente con tratamiento de bifosfonatos, después de extracciones dentales.⁶⁵

Ruggiero Salvatore basado en observaciones y experiencias en el manejo y diagnóstico de 141 pacientes con complicaciones, implemento un sistema de estadios.

Este investigador describió 3 estadios de ONM:

- Estadio 1: se muestra hueso expuesto y necrótico asintomático
- Estadio 2: hueso necrótico expuesto asociado con la infección, puede haber dolor, eritema y con o sin drenaje purulento
- Estadio 3: hueso expuesto necrótico en pacientes con dolor, infección y uno o más de los siguientes: fractura patológica, fístula extraoral, la comunicación oral antral / oral o nasal.⁶⁶



Aunque ni el médico ni el odontólogo pueden eliminar la posibilidad de desarrollar osteonecrosis (ONM), visitas regulares al dentista y mantener una excelente higiene oral son componentes esenciales de la gestión de riesgos para el paciente.

Dimopoulos revisó 15 pacientes con mieloma múltiple en los que se desarrolló la ONM de 1995-2003 y fue más comúnmente asociados con la extracción dental. Encontró un aumento sostenido en el riesgo de desarrollar osteonecrosis de la mandíbula después de 4 años de exposición a bifosfonatos y un tiempo medio de aparición que era similar a los 39 meses.⁶²

Brados revisó 22 pacientes con mieloma múltiple que desarrollaron ONM de 2002-2005. Se informó de un aumento del 9% en el riesgo de osteonecrosis de la mandíbula con cada década de la vida, y un aumento del 57% en el riesgo de osteonecrosis de la mandíbula con cada año de tiempo viviendo con mieloma múltiple. En la mayoría de sus pacientes, la ONM se desarrolló después de la extracción dental con un aumento en la aparición de 8.4 años.

Kos revisó 34 pacientes con enfermedad oncológica y osteoporosis y sugirió que el riesgo de padecer ONM por terapia de bifosfonatos no estaba relacionado con la dosis total recibida del medicamento, pero esta se presentaba con mayor frecuencia después de la cirugía dentoalveolar.⁶²

En otro estudio de Taiwán de 2006 a 2011 se recogieron y analizaron los datos demográficos y clínicos de 40 pacientes con ONM. Estos 40 pacientes fueron divididos de manera uniforme en cuatro grupos para evaluar si la administración concomitante de corticosteroides o con hábito de fumar podría dificultar la remisión de las lesiones de ONM, y examinar



también si el abordaje quirúrgico conservador o agresivo podría resultar en un tratamiento exitoso de las lesiones de ONM.

El resultado final fue que los pacientes que recibieron tratamiento conservador, con la medicación concomitante con corticosteroides o con el hábito de fumar, necesitaban más tiempo para alcanzar la remisión completa de la lesión que los que recibieron tratamiento quirúrgico agresivo, sin medicación concomitante con corticosteroides y sin el hábito de fumar.

Estos resultados indican que el tratamiento quirúrgico agresivo puede ser mejor que el tratamiento conservador para lograr la remisión completa de la lesión de ONM. Además, el uso de corticosteroides o fumar tabaco puede inhibir el proceso de cicatrización ósea para pacientes con osteonecrosis.

En este estudio, 10 pacientes tomaron corticosteroides debido a enfermedades autoinmunes subyacentes, tales como el lupus eritematoso sistémico. Este hallazgo es consistente con los resultados reportados por otros investigadores, en los que sugieren que el uso de corticosteroides junto con BFF puede hacer que la osteonecrosis se produzca antes y la respuesta al tratamiento sea más grave.⁶²

Los glucocorticoides suprimen la respuesta inflamatoria por inhibición de la síntesis de los dos productos inflamatorios principales, prostaglandinas y leucotrienos, debido a que los corticosteroides tienen efectos anti-inflamatorios y anti-inmunes, la administración concomitante de corticosteroides puede resultar en un aumento de la susceptibilidad a la infección por microorganismos en las lesiones de ONM y un retraso en la cicatrización ósea. También, este estudio encontró que los pacientes con hábito de fumar tabaco necesitaban mayor tiempo para lograr la remisión completa de la lesión de osteonecrosis que aquellos sin el hábito de fumar



tabaco. La nicotina puede aumentar la vasoconstricción en el hueso, lo que lleva a un estado isquémico que es propenso a causar osteonecrosis.

Los hallazgos mencionados indican que fumar puede reducir la inmunidad celular y humoral humana y limita la total curación periodontal, alveolar y la herida del hueso mandibular o maxilar.

Aunque ambos enfoques quirúrgicos conservadores y agresivos pueden resultar en un tratamiento exitoso de las lesiones de osteonecrosis, el tratamiento quirúrgico agresivo puede necesitar menor tiempo para alcanzar la remisión completa de la lesión, que el tratamiento conservador.⁶²



CAPÍTULO VII. MANEJO ODONTOLÓGICO EN PACIENTES TRATADOS CON BIFOSFONATOS

Una de las teorías patogénicas de la osteonecrosis por bifosfonatos es el depósito del fármaco en los osteoclastos que dura hasta 12 años, eso explica por qué la dosis acumulada es un factor de riesgo en relación directa y por qué se puede encontrar osteonecrosis del maxilar o mandíbula en pacientes que han suspendido el tratamiento hace años.

Por otro lado, la sociedad española de cirugía oral y maxilofacial (SECOM), menciona que no se han publicado casos por debajo de los 6 meses de administración del fármaco. Por esto, se puede considerar que el hueso durante las primeras semanas de tratamiento se comporta como sano con idéntica capacidad de regeneración. Por tanto, propone que no se contraindiquen los procedimientos invasivos que puedan ser necesarios durante los primeros 3 meses.⁶³

7.1 Asociación Americana de Cirujanos Orales y Maxilofaciales (AAOMS)

La Asociación Americana de Cirujanos Orales y Maxilofaciales (AAOMS) en 2007 menciona que: Un paciente se considera con ONM si cumple los tres siguientes criterios en su totalidad:

1. Actual o previamente tratado con bifosfonatos.
2. Hueso expuesto en la región maxilofacial que ha persistido por más de 8 semanas.
3. No tener historial de radiación en los maxilares.⁶³



La Sociedad Americana de Cirujanos Orales y Maxilofaciales (AAOMS,) en 2007 menciona una serie de acciones preventivas en los pacientes que toman bifosfonatos y las clasifica de acuerdo al tiempo y vía de administración de estos medicamentos.

• Antes y durante los tres primeros meses de la administración del tratamiento intravenoso (AAOMS, 2007)

1. Los diferentes especialistas (oncólogos, hematólogos, ginecólogos, urólogos, etc.) deberían informar al paciente y su entorno sobre la importancia del mantenimiento de la salud bucal con relación al tratamiento y solicitar una valoración del paciente por parte del especialista en cirugía oral y maxilofacial o del odontólogo o estomatólogo, antes del inicio del tratamiento con BFF.

2. El especialista en salud oral debe diagnosticar la existencia de focos infecciosos, tanto dentoalveolares como periodontales y proceder a su tratamiento inmediato. Si precisara la realización de extracciones dentales deberá empezar su plan de tratamiento con este acto quirúrgico, con el fin de generar un intervalo de tiempo normal (15-20 días) entre la extracción y la primera administración intravenosa del bifosfonato.

3. Respecto a la colocación de implantes dentales, no hay una recomendación explícita que lo contraindique ni reportes de casos en que se demuestre asociación entre un implante correctamente osteointegrado y osteonecrosis, pero no se recomienda la colocación de implantes antes de la administración intravenosa (IV) de bifosfonatos.



4. El odontólogo/ estomatólogo deberá realizar todos los tratamientos no invasivos apropiados para alcanzar un buen nivel de salud oral, informando al paciente y a su entorno sobre la importancia de este objetivo como principal medida profiláctica de la osteonecrosis.

5. El dentista deberá evaluar y corregir la posible existencia de traumatismos protéticos, especialmente sobre las superficies linguales de la mandíbula. También debe evaluar y corregir la posible presencia de torus, exóstosis de gran tamaño y otras prominencias óseas en caso de riesgo de futuras complicaciones, especialmente en pacientes con prótesis removibles.

6. El dentista y el especialista médico, que iniciarán el tratamiento intravenoso del bifosfonato, deben informar y concientizar al paciente antes, sobre los riesgos relacionados con la cirugía dentoalveolar si se le practicara una vez ya iniciado el tratamiento, así como sobre la persistencia del riesgo de osteonecrosis durante un largo periodo de tiempo después de su aplicación.⁶³

• Durante la administración del tratamiento intravenoso después de los 3 meses de tratamiento.

1. Deberá evitarse la realización de cualquier tipo de cirugía oral e implantológica.

2. Ante la presencia de un foco infeccioso, el tratamiento endodóntico debe ser la primera indicación, procurando un mínimo trauma periapical y periodontal. Valorando terapia antibiótica.



3. El dentista deberá controlar periódicamente el estado de salud oral del paciente, manteniendo sus condiciones óptimas. Se recomiendan controles al menos cada seis meses.⁶³

• **Después del tratamiento intravenoso**

1. Deberá evitarse la realización de cualquier tipo de cirugía oral al menos durante un periodo no inferior a los 10 años de la última administración del bifosfonato.

2. El dentista deberá motivar y mantener un riguroso control de la salud oral del paciente, durante largo tiempo.⁶³

• **Bifosfonatos orales o intravenosos a una dosis anual durante tres años.**

1. Los diferentes especialistas que prescriben el tratamiento deben informar y recomendar a sus pacientes la evaluación de su salud oral antes del inicio del tratamiento.

2. Los especialistas en salud oral tienen un plazo de 3 años para alcanzar un óptimo estado de salud bucal. Durante este periodo se podrá realizar todo tipo de tratamiento quirúrgico y rehabilitador, comenzando por los que requieran un mayor compromiso en el remodelado óseo.⁶³

• **Durante la administración del tratamiento oral.**

En pacientes con menos de tres años de tratamiento y sin factores de riesgo:



1. Los especialistas en salud oral podrán realizar cualquier tipo de tratamiento quirúrgico y rehabilitador (implantología) que requiera el paciente.
2. Se deberá obtener un consentimiento informado que añada a los riesgos propios de cada cirugía, la osteonecrosis en relación con la ingesta del bifosfonato oral.
3. Se deberá controlar periódicamente al menos una vez al año el estado de salud oral de los pacientes con menos de tres años de tratamiento y con factores de riesgo como: administración concomitante de corticosteroides y la edad por encima de los 70 años.
4. Sería recomendable, si las condiciones clínicas lo permiten, la suspensión del medicamento durante un periodo de tres meses antes de la realización de cualquier tipo de cirugía oral.
5. La reincorporación del tratamiento se realizará cuando la cicatrización de la cirugía efectuada haya concluido. En el caso de la cirugía implantológica se recomienda un plazo mínimo de tres meses.
6. Se recomiendan controles al menos cada seis meses.⁶³



7.2 Asociación Americana de Endodoncia (AAE)

La Asociación Americana de Endodoncia (AAE) en agosto de 2006, recomienda una serie de pautas para un mejor diagnóstico, tratamiento y manejo odontológico para los pacientes que están o serán sometidos a la terapia con bifosfonatos:

- Es esencial reconocer los factores de riesgo relacionados con la osteonecrosis de los maxilares asociados a los bifosfonatos antes de realizar cualquier tipo de tratamiento. Por lo tanto, es fundamental una buena historia médica, y conocer el riesgo de estos medicamentos.
- Los pacientes con un mayor riesgo de desarrollar ONM son aquellos en tratamiento con bifosfonatos IV.
- Es importante realizar procedimientos preventivos en estos pacientes para minimizar el riesgo de desarrollar osteonecrosis de los maxilares, ya que en estos momentos el tratamiento de esta entidad no es muy predecible. El tratamiento es un problema porque la resección quirúrgica de la zona necrótica no parece eliminar el proceso osteonecrótico⁶⁴
- El tratamiento dental preventivo incluye todo tratamiento para reducir el potencial de extracción por caries o problemas periodontales. Las medidas preventivas son: fluoración y enjuagues con antimicrobianos orales como clorhexidina 0,12%, control de caries dental, tratamiento periodontal y restaurador conservador, y si es necesario, un tratamiento endodóntico apropiado.
- El tratamiento de estos pacientes debe ser similar a aquellos con osteorradionecrosis, esto incluye el tratamiento endodóntico de dientes que en situaciones normales serían extraídos. Los dientes con caries extensas deben ser tratados endodónticamente seguido de una resección de la



corona, restaurándolos de manera similar a la preparación de una sobredentadura.⁶⁴

- La endodoncia debe ser el tratamiento de elección ante cualquier tipo de tratamiento quirúrgico (extracciones, implantes, cirugía periodontal)
- Durante la endodoncia se debe minimizar el trauma de la parte marginal (al colocar el dique de goma) y hay que evitar la sobreinstrumentación y sobreobtención.
- Pacientes con alto riesgo de desarrollar ONM deben evitar, si es posible, la cirugía endodóncica, y otros tratamientos quirúrgicos como extracciones o implantes, y si es necesario éstos deben ser tratados antes de comenzar la terapia con bifosfonatos.
- Los pacientes con bajo riesgo de desarrollar ONM son aquellos que toman bifosfonatos vía oral. Los procedimientos clínicos apropiados deben incluir un examen intraoral, procedimientos dentales indicados y una buena educación sobre los síntomas asociados a ONM y sobre el riesgo potencial de desarrollar osteonecrosis tras procedimientos quirúrgicos.
- En el consentimiento informado para un tratamiento endodóntico, se debe incluir una discusión sobre los riesgos, beneficios y alternativas al tratamiento entre endodoncista y paciente.
- La osteonecrosis suele estar relacionada con un tratamiento dental previo (extracción) pero puede aparecer de manera espontánea en regiones sin tratamiento dental, generalmente en la superficie lingual de la parte posterior de la mandíbula.⁶⁴
- Es frecuente encontrar una infección secundaria a una exposición ósea.
- La sintomatología dolorosa de osteonecrosis puede simular un dolor de origen odontogénico por lo que es importante un buen diagnóstico



diferencial.

- Es muy importante el tratamiento multidisciplinario a la hora de desarrollar el plan de tratamiento, incluyendo al dentista general, oncólogo y el cirujano maxilofacial.
- Hay que ser consciente de que el conocimiento de esta nueva entidad se ha incrementado rápidamente, pero puede ser que estas recomendaciones cambien con el tiempo.⁶⁴

Finalmente los cirujanos dentistas de práctica general, deben ser alertados sobre este punto en particular, ya que el uso de bifosfonatos se utiliza para tratar enfermedades que actualmente se presentan con mayor frecuencia como la osteoporosis y cáncer de mama, teniendo en cuenta que el tratamiento odontológico debe ser planeado por el médico y especialista para evitar posibles riesgos de osteonecrosis de maxilar y mandíbula.



CONCLUSIONES

La terapia con bifosfonatos se utiliza para tratar la osteoporosis, enfermedad de Paget, mieloma múltiple, cáncer de mama y próstata, pero el incremento en el uso de estos medicamentos en los últimos años puede ocasionar un mayor riesgo de presentar osteonecrosis maxilar y mandibular por una inexperta intervención quirúrgica dental.

La ONM se presenta en la mayoría de los casos después de una extracción dental o cirugía periodontal por una deficiente información por parte del cirujano dentista.

Se debe considerar a todo paciente tratado con bifosfonatos (especialmente intravenosos) como susceptible de presentar osteonecrosis en caso de someterse a procedimientos odontológicos invasivos.

Es importante realizar una adecuada planificación por parte del especialista médico que prescribe el medicamento; tomando en cuenta la intervención del cirujano dentista para someter al paciente a un tratamiento preventivo o correctivo antes de comenzar el tratamiento con bifosfonatos y así disminuir el riesgo de presentar esta patología.

Actualmente no existe una terapia definitiva en el tratamiento para esta condición, ya que depende de cada caso en particular, de su evolución y de la interrelación medico-odontólogo-paciente la cual es fundamental para su correcto manejo.

Finalmente el conocimiento de las interacciones de los bifosfonatos sobre los tejidos bucales es fundamental para el médico y el odontólogo, con el fin de entender y brindar un tratamiento dental adecuado a sus pacientes que se encuentran bajo esta terapia o están por iniciar el tratamiento con bifosfonatos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Hossein Mosaferi, Mahtafazlyab. Bisphosphonate-induce osteonecrosis of the maxilla resembling a persistent endodontic lesion; IEJ Iranian endodontic Journal 2016; 11(1): pp 67-70
2. Joshua Smith B.S. Maxilla osteonecrosis: a differential diagnosis in patients with metastatic cancer on biphosphonates. J case Rep Med. Author manuscript; Available in PMC 2016; (5): June 22.
3. Jaimes M, Oliveira G.R. Olatés S, Bifosfonatos asociados a osteonecrosis de los maxilares. Revisión de la literatura. Rev. Med. Avances en odontoestomatología 2008; 24 (3), pp 220, 221.
4. Fresco R. E, Ponte F.N, Aguirre U.J.M. Bifosfonatos y patología oral II. Osteonecrosis maxilar; revisión de la literatura hasta 2005; (1), pp 456.
5. Kodoma H, Nose M. Essential role of macrophage colony-stimulating factor in the osteoclast differentiation supported by stromal cells. J Exp Med 1991; 173: pp 1291-1294.
6. Mehmet Fatih Sentürk, Emre Cimen, Aysegül Mine tüzüneröncül, Mine Cambazoglu. Oncologists awareness about bisphosphonate related osteonecrosis of the jaws, pilot study; N° 7, July 2016; (66), pp 880-883.
7. Marx R. Pamidronate and Zoledronate induce Avascular Necrosis of the Jaws: A growing epidemic J.Oral Maxillo fac Surg. 2003; (61):11, pp 8-15.
8. Lorenzo Velazquez, Farmacología Básica y Clínica 18a Edición Panamericana Buenos Aires Madrid: 2008, pp 698-700.
9. Rang H.P, Dale M.M, Ritter J.M, Flower R.J. Henderson G. Farmacología, 7ª edición, Elsevier España, S.L, 2012, Pp 437-438.
10. Laird H. American Dental Association Updates Osteonecrosis Guidelines. J. Am Dental Assoc, 2011; (142); pp 1243-1251.
11. Robert J. Genco, DDS, PhD, Enfermedad Periodontal y Salud General: Una Guía para el Clínico. Professional Audience Communications, INC, Yardley, Pennsylvania, USA 2011; pp 163-173.
12. Hallado en http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0213-12852015003300007

13. Rodan GA, Reszka AA. Bisphosphonate Mechanism of action. *Curr Mol, Med* 2002; (2): pp 571-577.
14. Rogers MJ. From Molds and Macrophages to Mevalonate: A Decade of Progress in Understanding the Molecular Mode of Action of Bisphosphonates. *Calcif Tissu int.* 2004; (75): pp 451-461.
15. Papapoulos SE. Bisphosphonate actions: physical chemistry revisited. *Review Bone.* 2006; (38): pp 613-616.
16. Torregrosa J.V. Ramos A.M. Uso de bifosfonatos en la enfermedad renal crónica; *nefrología* 2010; 30(3): 288-296.
17. Hawkins Carranza F, Jodar Gimeno F y Martínez Díaz-Guerra G. Servicio de endocrinología y nutrición. Hospital universitario, 12 de octubre. Madrid; elsevier 2016.
18. Lane N, Bisphosphonate Therapy Improves the Outcome of Conventional Periodontal Treatment: Results of a 12-Month, Randomized, Placebo-Controlled Study, N° 7, jul 2005, (76).
19. Hallado en <http://ortovic.com/consulta/?cat=27>
20. Hallado en <http://www.vadamecum.es/atc-M05BA>
21. Joan Costa I Pages, descanso en el tratamiento con bifosfonatos: quién, cuándo y por cuánto tiempo, *Butlletid'infomacio terapéutica, Generalitat de Catalunya, Departament de salut;*, N° 4; 2014, (25), pp 21-29.
22. Aspray TJ, Francis RM. Treatment of osteoporosis in women intolerant of oral bisphosphonates. *Maturitas.* 2012; 71(1): pp 76-78
23. Franceschetti P, Bondanelli M, Caruso G, Ambrosio MR, Lorusso V, Zatelli MC, Massari L, DegliUberti EC. Risk factors for development of atypical femoral fractures in patients on long-term oral bisphosphonate therapy. *Bone.* 2013; 56(2): pp 426-31.
24. Meier RP, Perneger TV, Stern R, Rizzoli R, Peter RE. Increasing occurrence of atypical femoral fractures associated with bisphosphonate use. *Arch Intern Med.* 2012 Jun 25; 172(12): pp 930-936.

25. Cardwell CR, Abnet CC, Cantwell MM, Murray LJ. Exposure to oral bisphosphonates and risk of esophageal cancer. *JAMA* 2010; (304): pp657-663.
26. Green J, Czanner G, Reeves G, Watson J, Wise L, Beral V. Oral bisphosphonates and risk of cancer of the oesophagus, stomach, and colorectum: case-control analysis within a UK primary care cohort. *BMJ* 2010; pp 341
27. Abrahamsen B, Eiken P, Eastell R. More on reports of esophageal cancer with oral bisphosphonate use. *N Engl J Med* 2009; (360): pp 1789.
28. Mawardi H, G, Giro, M, Kajjiya, K, Ohta, S, Almazrooa, E, Alshwaimi, et al. A Role of oral bacteria in Bisphosphonates-induced osteonecrosis of the Jaw. *J Dent Res*. 2011. 90(11). Pp. 1338-1345.
29. Rollason V, Laverriere A, MacDonald LCI, Walsh T, Tramer MR, Vogt-Ferrier NB, Interventions for treating bisphosphonate-related osteonecrosis of the Jaw (BRONJ) (Review); *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016, Issue 2. Art. N°: CD008455.
30. Roelofs Aj, Thompson K, Gordon S, Molecular Mechanism of Action of Bisphosphonates: Current Status. *Clinic Cancer Res* 2006; (12) : pp 6222-6230
31. Moore L. Keith. Anatomía con orientation clínica, 7ª edición, wolters kluwer Lippincott Williams y wilkins;2010
32. Genesser, F. Histología. 3a edición, Ed. Médica Panamericana. 2008: Pp. 268-278, 285-288.
33. Gartner, LP y Hiat JL. Histología. Texto y atlas. 3a edición. 2009. McGraw-Hill Interamericana. Pp. 136-146, 151-154.
34. Hallado en <https://www.cancer.gov/espanol/tipos/hueso>
35. Hallado en <http://www.anatomiahumana.ucv.cl/morfo1/osteomorfo.html>
36. Robert H. Fitzgerald, Herbert Kaufer, Arthur L. Malkani, Ortopedia, editorial Medica Panamericana, 2° edición, Buenos Aires 2004.
37. Musso C, Mingote E, Durante C, Brenta G, y colaboradores. Osteocalcin insulin resistance, insulin sensitivity and carboh y drate metabolism in an

elderly population with metabolic, revista argentina de endocrinología y metabolismo, vol. 52 N° 1 2015, version on-line ISSN 1852-3034.

38. Ferron M, Hionoi E, Karsenty G., Ducy P, Osteocalcin differentially regulates β -cell and adipocyte gene expression and affects the development of metabolic diseases in wild-type mice *proc natlacabsci*, USA, 2008(105): pp.5266-5270.
39. O'Regan AW, Nau GJ, Chupp GL, Berman Js. Osteopontin (Eta-I) in cell-mediated immunity: teaching an old dog new tricks. *Immunol Today* 2000: (21): pp 475-478.
40. Denhardt DT, Noda M, O'Regan AW, Pavlin D, Berman Js. Osteopontina as a means to cope with environmental insults: regulation of inflammation tissue remodeling, and cell survival. *J Clin Invest* 2001: (107): pp1055-1061.
41. Sobotta Ulrich Welsch. *Histología* 2° edición, editorial Medica Panamericana, 2006. pp 118.
42. Mundy GR. Cytokines and growth factors in the regulation of bone remodeling. *J Bone Miner Res* 1993;(8): pp 505-510.
43. Fernández-Tresguerres-Hernández-Gil I, Alobera Gracia MA, del Canto Pingarrón M, Blanco Jerez L. Physiological bases of bone regeneration I. Histology and physiology of bone tissue. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2006;(11) : pp47-51
44. Simonet WS, Lacey DL, Dunstan CR, Kelley M, Chang M-S, Luethy R et al. Osteoprotegerin: a novel secreted protein involved in the regulation of bone density. *Cell* 1997;(89): pp309-319.
45. Harrison. *Principios de Medicina Interna*. 13ª edición, vol. II; interamericana, McGraw-Hill; 1994: pp2461-2478
46. Kasper D.L. Braunwald E, Hauser S.L, Jameson J. L. *Harrison's Principles of internal Medicine* 16ava, ed. Chile: MC-Graw Hill Interamericana, 2006 pp. 2463-2465.
47. Gomez F.M. E. *Histología y embriología bucodental*. 2da. Ed. España: Editorial Médica Panamericana, 2003. pp 369-372.

48. Hallado en:

http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S071901072013000300009

49. Roodman G. David. Mechanism of bone metastasis. *N Engl J Med.* 2004; (350): pp1655-1664.

50. Tomkinson A, Gavers EF, Wit JM, Reeve J, Noble BS. The role of estrogen in the control of rat osteocyte apoptosis. *J Bone Miner Res* 1998; (13): pp1243-1250.

51. Tomkinson A, Reeve J, Shaw RW, Noble BS. The death of osteocytes via apoptosis accompanies estrogen withdrawal in human bone. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; (82): pp3128-3135.

52. Latarjet M. Ruiz Liard A., *Anatomía Humana*. 3ra edición, editorial Medica Panamericana; Buenos aires, 1997;(1): pp89-99.

53. Herrera Saint-Leu Patricia, Tomas Barrientos Fortes, Rogelio Fuentes Santoyo, Mario Alva Rodriguez. *Anatomía integral*, 1ra edición, editorial trillas, 2008;

54. Hallado en http://www.ecured.cu/hueso_maxilar

55. Assouline-Dayana Y, Chang C, Greenspan A, Shoenfeld Y, Gershwin ME. Pathogenesis and natural history of osteonecrosis. *Semin Arthritis Rheum.* 2002;(32): pp94-124.

56. Hallado en <http://www.rheumatology.org/I-Am-A/Patient-Caregiver/Diseases-Conditions/Osteonecrosis>

57. Hallado en:

www.niams.nih.gov/...en.../osteonecrosis/osteonecrosis_ff_espanol.pdf

58. Marx E. Robert. *Oral and Intravenous Bisphosphonate-induced osteonecrosis of the Jaws, History, Etiology, Prevention, and Treatment*. 2da edición, Quintessence Books; 2011.

59. John W. Hellstein, DDS, MS; Robert A. Adler, MD; Beatrice Edwards, MD; y colaboradores. *Managing the care of patients receiving antiresorptive therapy for prevention and treatment of osteoporosis*. American Dental Association All Rights Reserved. *JADA* 2011; 142(11): pp1243-1251

60. Junro Yamashita, DDS, PhD, Laurie K. McCauley, DDS, PhD Antiresorptives and Osteonecrosis of the Jaw J Evid Base Dent Pract 2012;S1: pp233-247.
61. Kenneth E. Fleisher, Osteonecrosis of the Jaw Onset Times Are Based on the Route of Bisphosphonate Therapy. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons; March 2013 (71), Issue 3; pp513-519.
62. Li-Wan Lee, Sheng-Huang Hsiao, Li-Kai Chen. Clinical treatment outcomes for 40 patients with bisphosphonates-related osteonecrosis of the jaws. Journal of the Formosan Medical Association 2014 (113); pp166-172.
63. Junquera M.L, Martin-Granizo R, Diagnosis, prevention, and treatment of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw. Recommendations of the Spanish Society of Oral and Maxillofacial Surgery (SECOM). Rev. Esp. Cir. Oral y Maxilofac, 2008; (30), 3 (mayo-junio): pp145-156.
64. Carolina Rojas, Carolina Rivera, Julio Villanueva y Nicolás Yanine. Manejo endodóntico en pacientes con riesgo de osteonecrosis asociada a bifosfonatos. Scoping review. Rev. Clin. Periodoncia Implantol, Rehabil Oral. 2015; 8 (2): pp176-181.
65. Hallado en <https://www.odontoespacio.net/noticias/abordaje-odontologico-de-pacientes-bajo-tratamiento-con-bifosfonatos/>
66. Ruggiero SI, Fantasia J. Carlson E. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the Jaw: Background and Guidelines For Diagnosis, Staging and Management. Oral Surg Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2006; (102): pp433-441.