



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

MANEJO ENDODÓNCICO EN PACIENTES CON TERAPIA DE
BISFOSFONATOS.

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:

KARINA CASTILLO CORONA

TUTOR: Esp. GUSTAVO FRANCISCO ARGÜELLO ^{1/0 B^o}
REGALADO

ASESORA: Esp. ALEJANDRA RODRÍGUEZ HIDALGO ^{1/0 B^o}

Responsable
Aura Berenice Montaña Gámez

MÉXICO, D. F.

Clinica de cirugía Oral, 2023
Endodantología y Periodontología
15/Abril/2023



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

A mis padres:

Mamá, no tengo palabras para agradecerte todo lo que has hecho y haces por mí, sin tu apoyo este logro no hubiera sido posible, gracias por confiar en mí, por ser mi primera y última paciente de la carrera; por cierto de las más exigentes y difíciles pero la más amorosa, por darme ánimos cada que lo necesité y alentarme a seguir mis objetivos, por estar siempre al pendiente de lo que necesitara y el cómo iba en la escuela, por escucharme hablar al respecto de los temas que veía en clase y enseñarte con emoción imágenes relacionadas, mientras tú tratabas de no hacer cara de disgusto poniéndome atención, gracias por todo, por estar y ser la mejor mamá del mundo, te amo siempre.

Papá, gracias de igual forma por siempre alentarme a seguir mis metas, por echarme porras y siempre tratar de recomendarme con todas las personas que pudieras, por las muchas idas al depósito dental y los desayunos juntos por la Facultad, por preguntarme cómo me iba en mis clínicas y emocionarte al contarte que ya había hecho mi primera extracción o mi primera resina. Gracias por confiar en mí y apoyarme en este camino, te amo pa.

A mi hermano:

Alex, eres un pilar importante en mi vida, sin tu alegría y ocurrencias mis momentos de estrés en la carrera no hubieran sido igual ya que siempre los amenizaste. Gracias por escucharme hablar sobre lo nuevo que aprendía en mis clases o las experiencias relevantes que te contaba de mis pacientes, gracias por siempre estar, te amo.

A los mejores amigos que me dio la Facultad:

Vane, Jair, Mich y Paco, mi vida universitaria no hubiera sido igual sin ustedes, definitivamente una de las mejores cosas que obtuve de la carrera fue su amistad, su compañía y las mil experiencias que vivimos durante estos 5 años, agradezco haberlos conocido en esta etapa y que sigan en mi vida.

A mi mejor amiga:

Ana, has estado en todas las etapas de mi vida desde hace más de 13 años y esta es una de las más importantes, gracias por ser parte de este camino y ser mi apoyo emocional siempre, por estar cuando más lo he necesitado, tu amistad siempre será algo clave en mi vida. Gracias por decirme que soy tu odontóloga favorita, te amo por siempre.

Al Dr. Gustavo Argüello y la Dra. Alejandra Rodríguez:

Gracias por instruirme en este último paso tan importante en mi trayectoria académica y apoyarme con todas las dudas que me surgieron, por el conocimiento brindado y la paciencia en todo este proceso, algún día quisiera, y espero, ser tan buena especialista en endodoncia como lo son ustedes.

A mi universidad:

Por ser la casa de estudios desde mis primeros años de vida hasta esta etapa del fin de mi carrera, por brindarme todo lo necesario para mi estudio, estoy orgullosa de pertenecer a la UNAM y haber elegido esta bonita carrera que desempeñaré siempre con mucha pasión.

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN

OBJETIVO

1.- CAPÍTULO I: HISTORIA DE LOS BISFOSFONATOS

- 1.1 Antecedentes de los bisfosfonatos
- 1.2 Primeros casos de osteonecrosis por bisfosfonatos

2.- CAPÍTULO II: GENERALIDADES DEL HUESO

- 2.1 Estructura
- 2.2 Función
- 2.3 Hueso maxilar
- 2.4 Hueso mandibular
- 2.5 Reparación y remodelado óseo

3.- CAPÍTULO III: BISFOSFONATOS

- 3.1 Definición
- 3.2 Mecanismo de acción y farmacocinética
- 3.3 Clasificación
- 3.4 Indicaciones y contraindicaciones
- 3.5 Efectos adversos

4.- CAPÍTULO IV: OSTEONECROSIS DE LOS MAXILARES ASOCIADA A MEDICAMENTOS (BISFOSFONATOS)

- 4.1 Definición
- 4.2 Estadíos clínicos
- 4.3 Incidencia
- 4.4 Factores de riesgo que incrementan la osteonecrosis

4.5 Estrategias de manejo

5.- CAPÍTULO V: MANEJO ENDODÓNCICO EN PACIENTES CON TERAPIA DE BISFOFONATOS

5.1 Historia clínica

5.2 Indicaciones y contraindicaciones

5.3 Tratamiento

CONCLUSIÓN

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

INTRODUCCIÓN

En la actualidad es de gran importancia conocer acerca de este grupo de fármacos llamados bisfosfonatos, los cuales son agentes empleados en enfermedades óseas, como la osteoporosis, la enfermedad ósea de Paget, al igual que son utilizados para reducir los efectos líticos de neoplasias como mielomas múltiples y cáncer de mama metastásico, entre otras. Lo que hacen estos fármacos es inhibir la reabsorción del hueso y por ende la renovación de éste mismo, anulando así la actividad osteoclástica; es por esto que son considerados inhibidores potentes en esta actividad, lo que va causando que se acorte su vida útil.

Así como son de gran ayuda en algunas enfermedades, debemos considerar que existen complicaciones que pueden afectar si no sabemos cómo tratar a los pacientes con este tipo de terapia en procedimientos odontológicos, abordando en este trabajo, las consideraciones endodóncicas a tomar en cuenta. De igual forma es importante conocer las generalidades que componen al hueso sano y el cómo estos fármacos pueden ayudar o afectar tanto en su estructura como funcionamiento.

Una de las principales complicaciones que se puede asociar al uso de bisfosfonatos es el riesgo de presentar “osteonecrosis de los maxilares asociada a bisfosfonatos (OMB)”, o también conocida como “osteonecrosis mandibular inducida por fármacos antirresorción (ONMAR)”, este nuevo término se utiliza ya que, aparte de los bisfosfonatos, existen otros fármacos que pueden incrementar el riesgo de una osteonecrosis mandibular así como el Denosumab el cual se menciona más adelante.

Una vez conociendo los efectos, riesgos y alteraciones que estos fármacos pueden causar en los pacientes, lo ideal es que podamos tomar e implementar alternativas en los tratamientos tanto quirúrgicos como endodóncicos para así poder evitar esta condición o disminuir el porcentaje de casos en la consulta diaria odontológica.

OBJETIVO

Conocer a través de distintas revisiones bibliográficas el efecto de los bisfosfonatos y las complicaciones que se deriven de ello en el tratamiento de conductos al no tomar en cuenta dichos efectos.

CAPÍTULO I: HISTORIA DE LOS BISFOSFONATOS

Los bisfosfonatos (anteriormente llamados difosfonatos) fueron sintetizados por primera vez alrededor del siglo XIX, cuando los componentes eran utilizados principalmente con fines industriales; para prevenir la formación de carbonato de calcio en la prevención de incrustaciones en instalaciones de agua doméstica e industrial, así también como inhibidores de la corrosión, agentes complejantes en la industria textil, de fertilizantes y petróleo. ¹

El descubrimiento, investigación y aplicación de los bisfosfonatos tienen su origen principalmente en los estudios del papel que desarrolla el pirofosfato y los mecanismos de acción de la calcificación.

1.1 Antecedentes de los bisfosfonatos

En 1897, se reportó que uno de los primeros bisfosfonatos que logró ser sintetizado fue la Sal disódica 1-hidroxy-1,1-etilen bisfosfonato por Von Baeyer y Hoffmann. ²

A principios de la década de los 60's, antes de adquirir un bisfosfonato; Procter y Gamble (P&G) estaban investigando el mecanismo de acción del fluoruro sobre el esmalte y la dentina como método para prevenir la caries dental, lo que los llevó a encontrar que algunos compuestos como los polifosfatos, incluyendo el pirofosfato, observando que las sales de fluoruro de amonio cuaternario tenían una gran efectividad para inhibir el crecimiento de cristales en las superficies del diente. Al mismo tiempo que hacían esta investigación, P&G también se estaba concentrando en investigar agentes quelantes de calcio para determinar su posible eficacia en la eliminación de cálculo dental, lo cual resultó eficaz. ²

Fue entonces que para 1964, P&G recibió la Sal disódica 1-hidroxy-1,1-etilen bisfosfonato (etidronato) de la Corporación Henkel, de Alemania, como un mejorador de la detergencia, para lograr quelar el calcio y el magnesio en el

agua por lo que decidieron probar este material en esmalte dental pulido examinando la eliminación de cálculo y no se detectó ningún daño causado por este quelante de calcio en la superficie pulida. A partir de esta gran observación se inició una amplia investigación sobre las propiedades físico-químicas y biológicas de los bisfosfonatos. ²

El principio del estudio de los bisfosfonatos como tal, se adjudica a la colaboración que hubo entre el laboratorio de Davos en Suiza en donde se encontraban el profesor Herbert Fleisch y James Irving, junto con Dave Francis de la compañía Procter and Gamble (P&G) en Cincinnati. ¹

Las primeras publicaciones que se intentaron redactar acerca de éstos fármacos surgen como resúmenes en 1968, los cuales fueron redactados ya como artículos completos en la revista *Science* en 1969, en donde se describían los efectos de dos principales bisfosfonatos: etidronato y clodronato; sobre la formación y disolución de cristales, así como la calcificación vascular y la reabsorción ósea. ¹ En uno de esos artículos se describieron los estudios que hicieron el profesor Fleisch y el profesor becario Graham Russell, en donde se demostró el efecto inhibitor *in vivo* de dos bisfosfonatos geminales sobre la calcificación ectópica del tejido aórtico en ratas con hipervitaminosis D. ¹

Ambos laboratorios siguieron investigando y explorando las propiedades biológicas y toxicológicas de varios bisfosfonatos estructuralmente diferentes. Una importante observación fue que los bisfosfonatos bloquearon la disolución de los cristales de hidroxiapatita, esto llevó a la predicción de que podrían retardar la resorción ósea. ²

El primer humano con tratamiento de un bisfosfonato geminal, fue un paciente de 16 meses de edad con miositis osificante progresiva (MOP) o en la actualidad llamada fibrodisplasia osificante progresiva (FOP), la cual es una alteración inflamatoria por desorden genético lo que causa malformaciones congénitas y brotes de osificación heterotópica progresiva desde los primeros meses o años de vida. ³

Los músculos del pecho de este paciente se estaban calcificando y su estado era crítico a causa de una insuficiencia respiratoria. El Dr. Andrew Bassett contactó en un principio al profesor Fleisch con el fin de que lo auxiliara con este caso, ya que estaba familiarizado con el trabajo que estaba realizando, pero éste sugirió no utilizar los polifosfatos que él había trabajado ya que no sería eficaz utilizarlos en humanos. Fue así como posteriormente el Dr. Andrew se reunió con el Dr. Francis y formó parte de los laboratorios P&G, en donde lograron que la compañía aprobara el uso de etidronato para bloquear el avance de la calcificación en el paciente, aunque en ese momento la empresa no era una farmacéutica; el Dr. Francis logró formular el fármaco con una dosis adecuada para el consumo del niño y asegurar su actividad retenida. El paciente fue tratado con una dosis por vía oral de 10mg/kg diarios con etidronato. Después de su tercer tratamiento diario pudieron observar que sus lesiones ectópicas inflamatorias estaban disminuyendo, por lo que se le siguió administrando etidronato de manera intermitente durante años, así su condición continuó siendo controlada. ²

Tiempo después tras una reunión en el laboratorio de Davos, el Dr. Russell sugirió que el etidronato podría ser efectivo en la enfermedad ósea de Paget, por lo que junto con el Dr. Roger Smith decidieron realizar un estudio clínico en pacientes humanos con enfermedad ósea de Paget. Este estudio fue la primera evidencia de la efectividad de los bisfosfonatos para el tratamiento de esta enfermedad. ²

Fue hasta 1980 aproximadamente, junto con más estudios e investigaciones realizadas, que se aprobó el etidronato oficialmente llamado con el nombre de Didronel® para el tratamiento de la enfermedad ósea de Paget, así como para la prevención y el tratamiento de la osificación heterotópica por el reemplazo de cadera o lesiones de médula espinal. De igual forma la compañía de P&G realizó estudios para demostrar que el etidronato aumentaba la densidad mineral ósea y reducía las fracturas vertebrales, por lo que los llevó a

desarrollar el Actonel® que es risedronato de sodio, un bisfosfonato bastante potente. ²

Davos permaneció durante años (1980 hasta 2006) como sede de las reuniones sobre bisfosfonatos, las cuales eran organizadas por el profesor Herbert Fleisch y sus colegas cada dos años. ¹

Después del descubrimiento inicial de éstos fármacos por parte de P&G, se comenzaron a realizar más investigaciones y estudios con otros bisfosfonatos geminales pero con estructura diferente para obtener por ejemplo el pamidronato, alendronato, tiludronato, entre otros. ²

En 1998, se le atribuyó a Berenson el uso del pamidronato como tratamiento para disminuir disfunciones óseas, en donde pudo observar mejoría en los pacientes que lo consumieron. ⁴

Posteriormente, para el año 2000 se utilizó el zoledronato como ayuda en la inhibición de la reabsorción ósea disminuyendo la actividad de osteoclastos de la hipercalcemia maligna en cáncer avanzado con metástasis ósea, pero no fue hasta el 2001 que la FDA (*Food and Drug Administration*) aprobó el uso de estos dos bisfosfonatos de tercera generación recién mencionados, para el tratamiento de esta misma condición pero por vía de administración intravenosa. ⁴

Cronología histórica de los bisfosfonatos

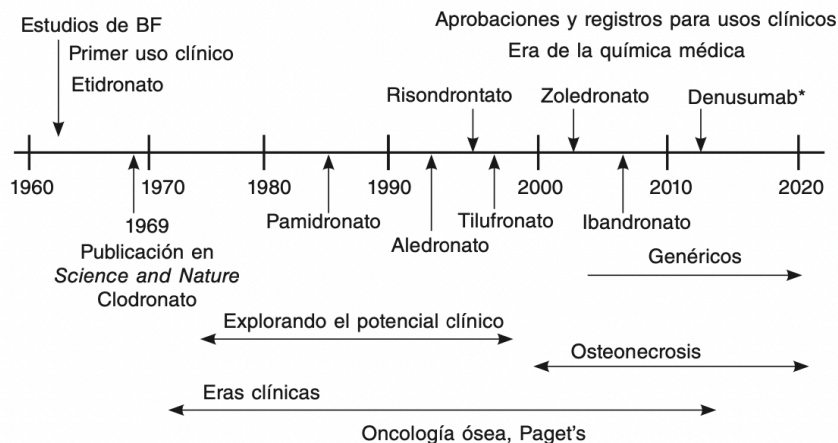


Fig 1. Cronología histórica de los Bisfosfonatos

1.2 Primeros casos de osteonecrosis por bisfosfonatos

Para abordar este punto es importante remontarnos en julio del año 1899, cuando W.F Dearden junto con otros investigadores, publicaron un artículo en la revista *“British Medical Journal”*, en el cual se reportaron los casos de trabajadores de la industria de fósforos o cerillos, que trabajaban con fósforo amarillo sin protección adecuada y por periodos largos; mostraron fosfonecrosis o fosforescencia mandibular denominada en ese momento como *“Phossy jaw”*, lo cual definieron como hueso expuesto de la mandíbula con necrosis de éste mismo. ⁵



Fig. 2. Obrero con fosfonecrosis mandibular

Marx RE. Description and History of Bisphosphonate-Induced Osteonecrosis of the Jaws. En: Bywaters LC, Huffman L, editor. Oral and intravenous bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws : history, etiology, prevention, and treatment. 2nd ed. 4350 Chandler Drive: Quintessence Publishing Co Inc; 2011. p. 17-35.

FRAGILITAS OSSIUM AMONGST WORKERS IN LUCIFER MATCH FACTORIES.

By W. F. DEARDEN, M.R.C.S.ENG., L.R.C.P.LOND.,
D.P.H.VIC.,
Certifying Factory Surgeon, Harpurhey District of Manchester

Fig. 3 Título del artículo publicado en 1899 en la revista *British Medical Journal*.

Dearden WF, Eng. MRCS, Lond. LRCP, Vic. DPH. Fragilitas Ossium Amongst workers in Lucifer Match Factories. Br Med J. 1899;2:270-271.

Formalmente el término de *“Bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws”* en su traducción *“Osteonecrosis mandibular inducida por bisfosfonatos”* llegó por primera vez hasta el 2002 el cual fue descrito por Marx y Stern, pero fue hasta el año 2003 en donde publicaron un artículo en la revista *“Journal of Oral and Maxillofacial Surgery”* que describía a 36 pacientes relacionados con terapia de bisfosfonatos administrados por vía intravenosa (Pamidronato- Aredia y Zoledronato- Zometa, Novartis) para el control de tumores malignos

en hueso, con el fin de notificar que esto era una causa posible de osteonecrosis.⁵

El laboratorio Novartis negaba la posibilidad de que sus fármacos fueran la causa de este padecimiento ya que ninguna evidencia había sido presente en sus estudios preclínicos en animales o incluso en los pacientes humanos en los que se habían probado antes, y se lo atribuían a la quimioterapia que los pacientes habían recibido. Al poco tiempo el mismo laboratorio tras estudiar a fondo la situación notificó que estos fármacos (Aredia y Zometa) eran la causa de la osteonecrosis mandibular.⁵

En el año 2004, Ruggiero reportó 63 casos en donde el 80% presentó necrosis del hueso tras cirugías de extracciones dentales después de haber consumido bisfosfonatos.⁴

Para el 2005, Otolina y Colsen recomendaron hacer los procedimientos quirúrgicos antes del consumo de bisfosfonatos tras revisar 5 casos con osteonecrosis mandibular inducida por éstos fármacos por extracciones dentales una vez consumidos.⁴

En este mismo año varios autores comenzaron a brindar más información respecto al tema, de igual forma podemos destacar la aportación de Ficara, que describe los signos y síntomas presentes en el periodonto con osteonecrosis mandibular inducida por bisfosfonatos en donde se incluyeron úlceras bucales sin cicatrización, movilidad dental y avulsión.⁴

En 2006, Ruggiero nuevamente vuelve con su aportación describiendo la clasificación clínica (estadios) de la osteonecrosis mandibular inducida por bisfosfonatos, adoptado también por la Asociación Americana de Cirugía Oral y Maxilofacial (AACOM).⁴

En 2008, la FDA dio a conocer el riesgo de presentar cuadros pseudogripales como efecto adverso a la aplicación de estos fármacos.

Para el año 2009, la clasificación descrita por Ruggiero, es modificada por Bagan et.al.⁴

Asimismo en el 2013, la FDA aprueba el Denosumab, que inhibe la actividad de los osteoclastos indicado solo en ciertos casos, y el cual se definió después más bien como un anticuerpo monoclonal que disminuye la resorción ósea en hueso cortical y trabecular.

En ese mismo año investigadores de *Harvard School of Dental Medicine*, informaron que una medida que puede disminuir o evitar la necrosis ósea por estos fármacos potentes es llevar a cabo un tratamiento conservador odontológico. ⁴

Finalmente, es importante destacar que a partir de la primera publicación sobre este tema en el 2003, más de 1,100 reportes adicionales se han escrito por alrededor de 4,500 autores, así como también varios en específico con el nuevo término de esta condición “*Bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws* (BIONJ)” u “Osteonecrosis mandibular inducida por fármacos antirreabsorción (ONMAR)”. ⁵

CAPÍTULO II: GENERALIDADES DEL HUESO

El hueso se define como un órgano que se compone de varios tejidos especializados que actúan en conjunto para cumplir varias funciones (tejido óseo, periostio, endostio y médula ósea). Es por eso que se considera como un órgano multifuncional, ya que desempeña varias funciones: dar soporte, protección, homeostásis mineral y hematopoyesis, entre otras. ⁷

2.1 Estructura

Es importante mencionar el desarrollo del esqueleto, el cual se forma durante la etapa de embriogénesis.

Los maxilares junto con las células progenitoras mesenquimatosas se condensan y se diferencian en osteoblastos de forma directa lo cual es

denominado como osteogénesis intramembranosa. Dentro del complejo craneofacial, la mayoría de los huesos crecen y se desarrollan mediante este mecanismo.

Mientras que en el crecimiento óseo endocondral los huesos se desarrollan por la formación de un medio cartilaginoso que se mineraliza y se reabsorbe por osteoclastos para después ser reemplazado por hueso.⁷

En su estructura podemos encontrar el **tejido óseo** como tal, que es tejido conjuntivo especializado el cual se compone de elementos orgánicos e inorgánicos que se mineralizan y a su vez dan estabilidad junto con otras células.⁷

La **matriz orgánica** es conformada 90% de colágeno tipo I y el otro 10% de proteoglicanos, lípidos, glucoproteínas e hidratos de carbono que son considerados como proteínas no colágenas, las cuales participan en la propagación del mineral y la mineralización en su totalidad de la matriz. En sus primeras etapas a ésta se le define como osteoide, antes de ser sintetizada por los osteoblastos. Dentro de la matriz orgánica podemos encontrar componentes orgánicos e inorgánicos.⁷

Los principales componentes inorgánicos en la matriz son el calcio y el fosfato hidratados en forma de cristales de hidroxiapatita.⁷

En cuanto a la **mineralización** del osteoide, podemos destacar que este proceso permite el almacenamiento de minerales que ayudan a la homeostásis sistémica, así como de dar fuerza y rigidez al hueso.

Dentro del hueso existen varias células importantes que lo componen, como los osteoblastos, osteoclastos, células precursoras osteogénicas, osteocitos y elementos hematopoyéticos de la médula, los cuales son los responsables en concluir la homeostasis esquelética.⁷

Los **osteoblastos** son las células cuboidales y mononucleares a cargo de la formación del hueso, sintetizan los componentes de la matriz orgánica extracelular, así como también regulan la mineralización y secreción de ésta misma.⁷

Los progenitores de los osteoblastos son las **células osteoprogenitoras** que se encuentran en la médula ósea, en el endostio y periostio. Éstas, junto con las células progenitoras mesenquimatosas indiferenciadas, las cuales son expresadas por el gen Indian hedgehog (Ihh) y posteriormente por RUNX2; ayudan a que se forme hueso en un determinado sitio, mediante su migración y proliferación para así convertirse en osteoblastos. El desarrollo y diferenciación de los osteoblastos a partir de las células osteoprogenitoras, las cuales también tienen la capacidad de proliferar y diferenciarse en osteoblastos; dependen de factores de crecimiento osteoinductores, entre ellos las proteínas morfogenéticas del hueso (BMP), así como el factor de crecimiento de la insulina (IGF), el factor de crecimiento de fibroblastos (FGF) y el factor derivado de plaquetas (PDGF).⁷

Es importante remarcar que una vez que se completa la formación de la matriz ósea, hay osteoblastos maduros que se quedan atrapados en el hueso como osteocitos, algunos se aplanan para cubrir las superficies óseas inactivas como células de revestimiento óseo, y el resto muere por apoptosis.⁸

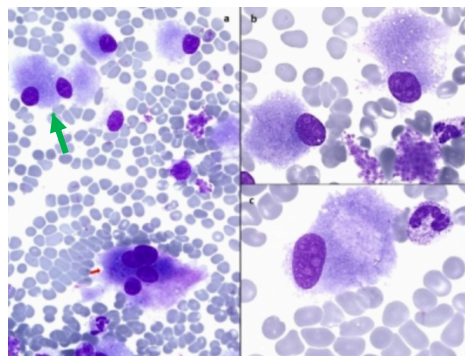


Fig. 4 Morfología de osteoblastos (flecha verde) en médula ósea.

Atlas del Grupo Español de Citología Hematológica. [Internet]. [Consultado 10 marzo 2023]. Disponible en: https://atlas.gechem.org/index.php?option=com_k2&view=item&id=1837:osteoblastos&lang=es

Los **osteocitos** son células con forma estrellada, mononucleares y pequeñas, que se encuentran en espacios llamados lagunas osteocíticas, en el seno de la matriz ósea mineralizada. Presentan unas estructuras que se denominan dendritas las cuales son prolongaciones citoplasmáticas que

por medio de los canalículos, considerados como compartimientos cilíndricos, se esparcen hacia varias áreas y así entran en contacto con más osteocitos y vasos sanguíneos. Estas células son parte de la regulación de la homeostasis del calcio circulante en la sangre, así como encargadas de percibir la carga mecánica y transmitir esa información a otras células del hueso para que en conjunto, los osteoblastos y osteoclastos puedan seguir llevando a cabo su función, en otras palabras se les atribuye como mediadores en el proceso de remodelado en el interior del hueso. ⁷

También podemos mencionar que los osteocitos coordinan la función de los osteoblastos y osteoclastos en respuesta a señales tanto mecánicas como hormonales. La morfología de estas células se da por la expresión de los genes involucrados en la formación de dendritas, así como el gen *E11/PDPN/GP38* (que codifica la podoplanina), *CD44* y *PLS3* (codifica la fimbrina), que de igual forma se expresan en las neuronas y dan lugar a los osteocitos. ⁸

Los osteocitos de superficie se originan a partir de los osteoblastos que han finalizado la formación de hueso y recubren una capa de epitelio plano simple en las superficies óseas internas y externas en las que no existe actividad de osteoblastos u osteoclastos. Al mismo tiempo tienen la función de secretar colagenasa necesaria para eliminar esta capa superficial no mineralizada para que una vez degradado el osteoide de la superficie, se retraigan y así dan paso a los osteoclastos. ⁹

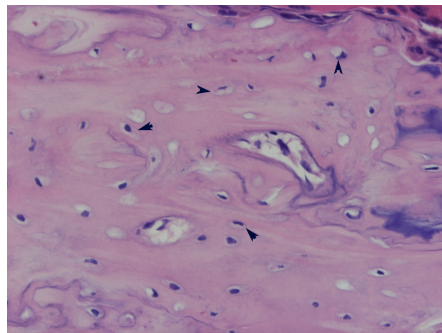


Fig. 5 Morfología de osteocitos (flechas negras)

Universidad Complutense Madrid. Web del grado en Veterinaria. [Internet]. [Consultado 10 marzo 2023].
Disponible en: <https://www.ucm.es/gradovet/las-celulas-del-tejido-oseo>

Los **osteoclastos** son células grandes multinucleadas especializadas que degradan al hueso, las cuales son consideradas como las principales involucradas en la resorción ósea. Éstas se forman a partir de otra célula madre diferente de la línea de las células osteoprogenitoras dentro del proceso de origen de los osteoblastos y osteocitos; las progenitoras de osteoclastos que vienen del linaje hematopoyético de monocitos y macrófagos, comienzan su diferenciación llegando al tejido óseo por migración directa o por el torrente sanguíneo lo que hace que se diferencien en *preosteoclastos*, a su vez éstos se fusionan y forman osteoclastos multinucleados maduros, ambos expresan receptores para la hormona inhibidora de la resorción calcitonina, de igual forma producen fosfatasa ácida resistente a tartratos (TRAP); así como también los osteoclastos secretan enzimas lisomáticas.⁹

La actividad de los osteoclastos es estimulada por citocinas secretadas por osteoblastos, como IL-1, IL-6 e IL-4 y su estimulación capaz de la resorción ósea es favorecida por la paratohormona de forma indirecta.⁹ En un inicio el mecanismo de diferenciación es manejado por la expresión del factor de transcripción PU-1, después el factor estimulante de colonias de macrófagos (M-CSF) actúa sobre los osteoclastos en la diferenciación, promoviendo su proliferación y la expresión del receptor activador del factor nuclear K B (RANKL), en donde ahora las células estromales que expresan a este mismo, interactúan con preosteoclastos para seguir con su diferenciación en el linaje de osteoclastos, al término del proceso de reabsorción es casi seguro que el osteoclasto muera por apoptosis.⁷

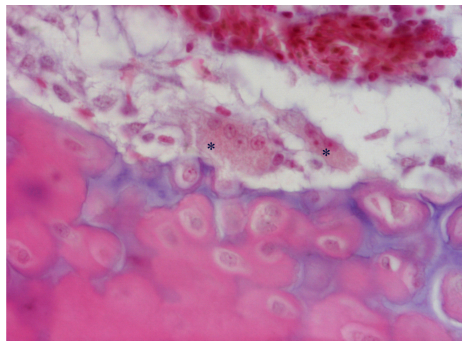


Fig. 6 Morfología de los osteoclastos.

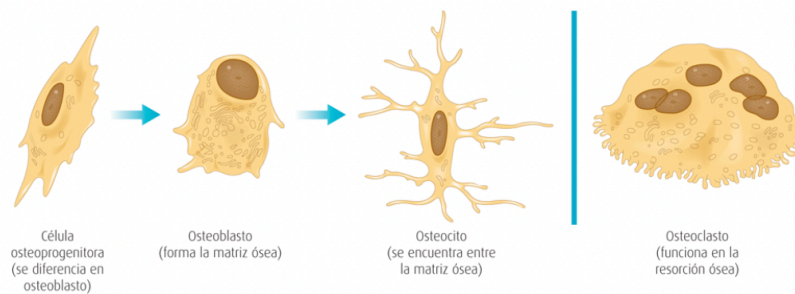


Fig. 7 Diferenciación de los tipos de células

Saavedra J, Domínguez A. Texto Atlas de Histología, Biología celular y tisular. 2ed. McGraw Hill, 2014. [Internet]. [Consultado 10 marzo 2023]. Disponible en: <https://accessmedicina.mhmedical.com/content.aspx?bookid=1506§ionid=98182518#1119202687>

El **periostio** es una vaina fibrosa que recubre al hueso, se forma por una capa externa e interna. Dentro de la externa hay tejido conjuntivo fibroso denso junto con vasos sanguíneos más grandes que tienen ramificaciones hacia los conductos de Volkmann y hacia las fibras de Sharpey que son fibras de colágeno. Mientras que en la capa interna hay tejido conjuntivo laxo y vascularizado, en donde se encuentran los osteoblastos junto con sus precursores así como células osteoprogenitoras inactivas. Sus terminaciones nerviosas que permiten el paso de vasos linfáticos y sanguíneos al interior y exterior del hueso permiten aportar la nutrición necesaria. Es de importancia mencionar que la porción profunda del periostio mantiene el potencial osteogénico, lo que permite, por ejemplo, que en una fractura las células progenitoras del periostio se diferencien en osteoblastos y condroblastos para reparar la herida.^{7,9}

El **endostio** está compuesto por una capa de células osteogénicas aplanadas que recubren las cavidades del hueso esponjoso, los conductos de Havers, el canal medular y los conductos de Volkmann, en otras palabras éste tapiza la superficie interna de todos los huesos.¹⁰

La **médula ósea** es tejido hematopoyético que se compone de células estromales y adiposas, como los fibroblastos, macrófagos, adipocitos, osteoblastos, osteoclastos y células endoteliales, también es un tejido linfóide primario que se encarga de la producción de eritrocitos, granulocitos, monocitos, linfocitos y plaquetas.⁷

Se clasifica en dos principales tipos: la médula roja que es tejido hematopoyético, en donde tienen origen los eritrocitos, leucocitos y plaquetas; este tejido se observa principalmente en los recién nacidos, con el paso del tiempo la médula ósea se va infiltrando por tejido adiposo y la velocidad de su actividad hematogena disminuye, entonces en ese momento ya se considera médula amarilla, en donde ahora hay en su mayoría adipocitos. ¹⁰ La médula ósea también contiene células madre mesenquimatosas, las cuales tienen la capacidad de diferenciarse en muchos tipos celulares más. ⁷

Hablando directamente de los **tipos de hueso**, se clasifican a nivel macroscópico en **hueso esponjoso** y **hueso compacto**.

En el hueso compacto o cortical casi no se presentan cavidades visibles, se conforma principalmente por sustancia intercelular, matriz ósea y los osteocitos que se encuentran en las lagunas. Es denso y forma una corteza externa compacta que se interconecta por placas del hueso esponjoso. Se localiza en la parte externa de la diáfisis de los huesos aunque hay una cantidad pequeña de hueso esponjoso en la zona más profunda, así como sucede esto en los huesos largos también se presenta en los huesos cortos, mientras que en los huesos planos existen dos capas de hueso compacto separadas por esponjoso. ¹⁰ En el hueso esponjoso sí podemos observar varias cavidades intercomunicadas y distintas direcciones, las cuales están compuestas en su mayoría por médula ósea. ⁹

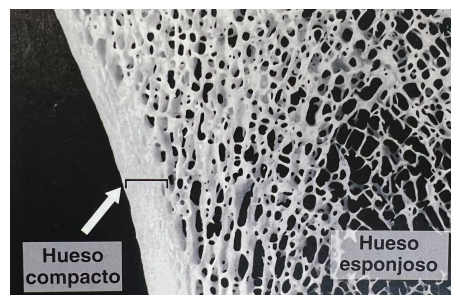


Fig. 8 Tejido óseo compacto y esponjoso en corte grueso de hueso.

Junqueira LC, Carneiro J. Tejido Óseo. En: Editora Guanabara Koogan, S.A. Histología Básica, 10ª ed. Barcelona: Elsevier España; 2005. p. 136-153.

2.2 Función

Como ya antes fue mencionado, el hueso es multifuncional; dentro de sus funciones principales podemos encontrar que proporciona locomoción y protección de los órganos así como homeostasis mineral. Éstas se pueden clasificar en propiedades mecánicas y metabólicas. ¹¹

A las **mecánicas** se les atribuye el hecho de soportar las cargas aplicadas. Cuando el tejido óseo recibe una carga excesiva, se estimulan los mecano receptores de los osteoclastos e inician el proceso de recambio óseo para regenerar y reparar la zona afectada del hueso, por lo que no solo se le adjudica el poder de soportar cargas, también es adaptado para evitar fracturas. De igual forma los huesos tienen la función de proteger los órganos internos con las cavidades que éstos mismos forman, y por último el movimiento de los músculos los cuales permanecen insertados a ellos. ¹¹

Dentro de sus propiedades **metabólicas** es importante hacer énfasis en la correspondiente a la homeostasis del calcio que juega un papel muy importante en varios mecanismos fisiológicos. Como sabemos el hueso es el mayor reservorio de calcio y le aporta gran parte de su fuerza y rigidez; así como también los iones de calcio participan en la homeostasis mineral dentro de las reacciones enzimáticas, en la coagulación de la sangre, la contracción muscular y transmisión de impulsos nerviosos. ⁷

El autor David B. Burr nos menciona en su capítulo *“Bone Morphology and Organization”* que el hueso también ha sido identificado como un órgano endócrino que ayuda en el metabolismo del fosfato y energético mediante la secreción del factor de crecimiento de fibroblastos 23 (FGF23) y osteocalcina, por lo que la mayor parte de éste factor de crecimiento es producido por osteocitos. ¹¹

2.3 Hueso maxilar

El maxilar es un hueso par, plano e irregular, éstos forman la también llamada maxila o maxilar superior, se dividen en maxilar izquierdo y derecho. Está formado principalmente por hueso de tipo compacto y en una menor proporción por hueso de tipo esponjoso, mismo que se encuentra en la base de la apófisis frontal, el centro del hueso tiene una cavidad de forma piramidal que corresponde al seno maxilar.¹² Ambos maxilares están unidos por la sutura intermaxilar en el plano medio; en la parte superior el maxilar ayuda a formar los bordes orbitarios inferior y medial y cada uno de ellos tiene una apófisis cigomática, la cual se articula con el hueso cigomático, así como la apófisis frontal que se articula con el hueso frontal. Por la parte inferior encontramos el agujero infraorbitario, el cual se encuentra en la superficie anterior debajo del borde orbitario inferior del cuerpo del maxilar, el cual se encuentra en la parte maxilar lateral a la abertura de la cavidad nasal.¹³

Los maxilares en conjunto constan de un contorno inferior en forma de arco, en donde se ubican los alvéolos para los dientes superiores. Es importante mencionar que éstos alcanzan su desarrollo completo después del nacimiento.¹²

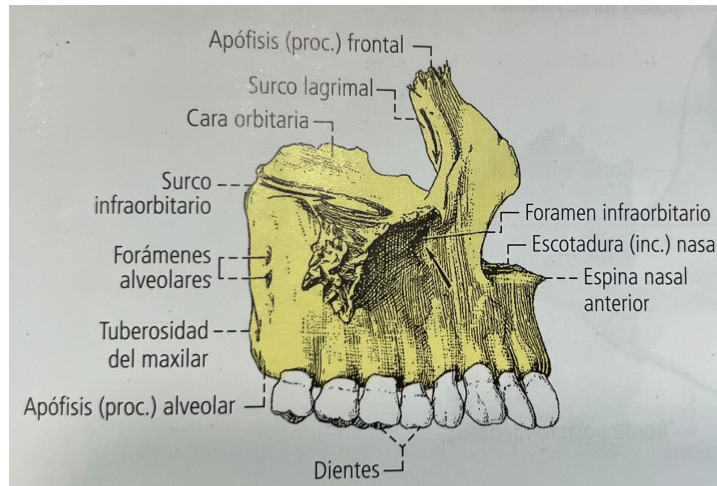


Fig. 9 Anatomía del maxilar en una vista lateral.

2.4 Hueso mandibular

La mandíbula o maxilar inferior, es un hueso móvil, asimétrico, impar y mediano que se sitúa en la parte inferior de la cara. Se compone por hueso compacto de mayor grosor por lo que se le cataloga como un hueso muy sólido y duro.

El borde superior del cuerpo está cubierto por una lámina densa de hueso esponjoso el cual rodea a los alvéolos de los dientes. En el centro podemos observar el canal mandibular por el cual pasa el nervio dentario al igual que numerosos conductos secundarios, posteriormente este conducto se abre al exterior por el foramen mentoniano. A continuación de esta parte lateral en donde se encuentra el agujero mentoniano, está una cresta llamada línea oblicua que va desde la parte anterior de la rama de la mandíbula hasta el cuerpo mandibular, la cual es importante porque es un punto de inserción de los músculos depresores del labio inferior.^{12,13}

Ésta se conforma por el cuerpo de la mandíbula anteriormente y por la rama de la mandíbula por detrás, ambas secciones se unen posteriormente en el ángulo de la mandíbula, todo esto percibido desde una vista anterior. En el cuerpo de la mandíbula podemos observar la base por la parte inferior y la porción alveolar en la parte superior. En cuanto al desarrollo es importante mencionar que la soldadura de ambas mitades es completada a los 90 días de vida intrauterina.¹³

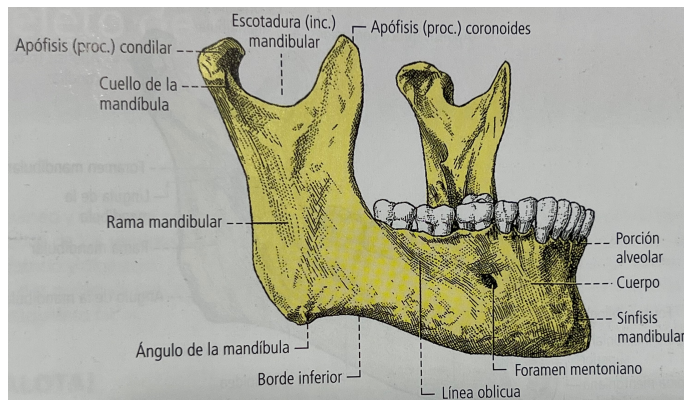


Fig. 10 Anatomía de la mandíbula en vista derecha.

Latarjet M, Ruiz A. Huesos de la cara. En: Pró EA, director. Anatomía Humana. 5ª edición. Buenos Aires: Médica Panamericana; 2019. p. 84-92.

2.5 Reparación y remodelado óseo

Cuando un tejido se lesiona es necesario un proceso de cicatrización para tratar de formarlo de nuevo aunque la morfología no sea exactamente igual. Y esto puede ser por medio de la reparación o regeneración del hueso. La **reparación** es en pocas palabras el proceso de cicatrización del hueso lesionado o fracturado, el cual conlleva a una serie de pasos o etapas para llevarla a cabo. A éstas las dividimos en la fase de inflamación, reparación y remodelación. La inflamación aparece después de la lesión y puede durar hasta 2 semanas, durante la reparación observaremos formaciones de coágulos de sangre, esta etapa se caracteriza principalmente porque se forma un bloque óseo denominado “callo blando”, en donde se empieza a formar la matriz ósea nueva y estructura de cartílago; para que se cree éste se necesita la matriz de proteínas que producen los osteoblastos y condroblastos, con el tiempo el callo blando se mineraliza y se transforma en un callo duro, que es hueso inmaduro reticular, este paso puede durar de 6 a 12 semanas después de la lesión. Es importante mencionar que en este proceso de cicatrización también influyen las citosinas, que al ser liberadas de las células lesionadas, atraen a las células inflamatorias como los macrófagos, que se encargan de la fagocitosis del tejido y células dañadas, así como los osteoclastos que empiezan la resorción del hueso lastimado.⁹

En la parte del **remodelado óseo**, la matriz ósea y el cartílago se remodelan para convertirse en hueso maduro, a ésta se le atribuye como la principal para los cambios óseos tanto en su forma, como resistencia a la fuerza, reparación de lesiones, homeostasis del calcio y fósforo en el organismo.¹⁴

El proceso comienza con la activación, en donde se reclutan a los precursores de osteoclastos en la superficie ósea, para después diferenciarse y fusionarse hasta convertirse en osteoclastos maduros. Posteriormente en la etapa de reabsorción los osteoclastos maduros y las células de revestimiento óseo se

retraen de la superficie para exponer la matriz mineralizada a los osteoclastos, éstos al adherirse disuelven activamente el mineral y liberan fragmentos de colágeno, en donde a su vez se forman las llamadas lagunas de Howship, que son pequeños espacios de forma cóncava en la superficie del hueso. Mientras la reabsorción va avanzando, se reclutan nuevos osteoclastos en el sitio de remodelación en donde se siguen uniendo o se reemplazan a los que mueren por apoptosis.¹⁴

En la inversión los osteoclastos se sustituyen por células como macrófagos con depósito en el fondo de estas lagunas, que separa al hueso viejo del nuevo que se formará y así se prepara la aparición de los osteoblastos, los cuales producen hueso nuevo depositando tejido osteoide para después ser mineralizado en la siguiente fase.¹⁴

En la fase de formación, los osteoblastos establecen una matriz orgánica no mineralizada, compuesta por fibras de colágeno tipo I. Esta mineralización se lleva a cabo en 2 fases, la primaria en donde se incorporan en un inicio los iones de calcio y fosfato en la matriz, lo cual ocurre de 2-3 semanas, y después la mineralización secundaria, que es la adición final y maduración de los minerales. Los osteoblastos que participan en la formación de hueso y que quedan al final de ésta, permanecen en la superficie ósea como células de revestimiento óseo inactivas. El tiempo promedio para completar la remodelación ósea es aproximadamente de 3-4 meses.¹⁴

Finalmente llegando a la fase de reposo o también conocida como quiescencia; el fin de un ciclo de remodelación ósea, la superficie ósea resultante queda cubierta por células de revestimiento y la matriz dentro del sitio de remodelación continúa mineralizándose con el tiempo.¹⁴

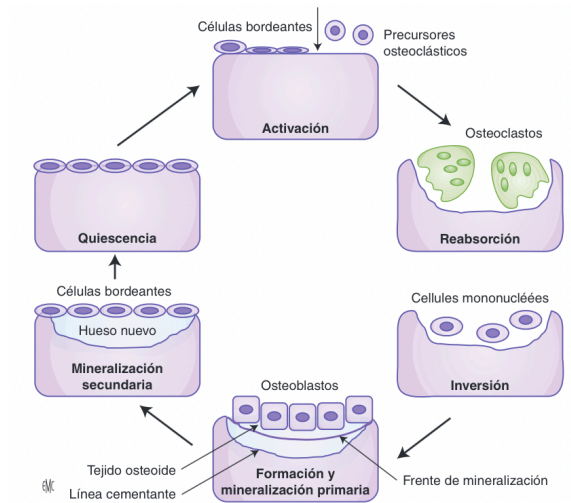


Fig. 11 Secuencia del remodelado óseo.

Levasseur R. Fisiología del tejido óseo. EMC [Internet]. 2019. [Consultado 21 Marzo 2023]; 52(2): p. 1-25.

Disponible en:

<https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S1286935X19421308?token=CA078E2CCA077CE50CA6D3185087553B2A2DF535AD9A67DCCDE6C0F00EF8B7A95FB58FB62528253810E3CF7D2FBE0B3D&originRegion=us->

Factores que regulan la remodelación ósea

Entre varios, se menciona a continuación los principales que son:

Citocinas:

-RANK/RANKL/OPG: En donde el ligando RANK activa a su receptor en las células progenitoras las cuales son partícipes en el proceso de diferenciación osteoclástica. Este mismo ayuda a la actividad de los osteoclastos maduros inhibiendo su apoptosis. RANKL posee un receptor soluble (OPG) el cual inhibe la vía RANK/RANKL, la relación entre la cantidad de RANKL la cual favorece a la osteoclastogénesis y de OPG, el cual la inhibe, va a determinar el grado de reabsorción osteoclástica. La interacción entre ambas dan inicio a la diferenciación y maduración de los precursores de osteoclastos.¹⁵

-TGF beta y BMP: Homeostásis del tejido óseo adulto. BMP tiene propiedades osteogénicas, principalmente en la reparación de fracturas. En la reabsorción osteoclástica la liberación de TGF beta y su activación ayudan a la captación de células mesenquimatosas en la zona de reabsorción.¹⁵

-EGF: Más proliferación y diferenciación de las células progenitoras de los osteoblastos. ¹⁵

Factores de crecimiento:¹⁵

-Factor de crecimiento fibroblástico (FGF-1 y -2): Favorecen la proliferación de osteoblastos, la síntesis de fosfatasa alcalina como de osteocalcina y reabsorción ósea.

-Factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α): Actúa en la diferenciación, función y apoptosis de los osteoclastos.

-Factor de crecimiento derivado de plaquetas: Proliferación y diferenciación osteoblástica, lo que nos da paso a la formación ósea o reparación de tejido lastimado.

Interleucinas:

-IL-1: Activador de reabsorción ósea.

-IL-4 e IL-10: Inhibición de la diferenciación de los osteoclastos y regulación de apoptosis.

-IL-6 e IL-11: Estimulación de la producción de RANKL.

-IL-17: Favorece la reabsorción ósea y expresión de RANKL.

CAPÍTULO III: BISFOSFONATOS

3.1 Definición

Los bisfosfonatos son medicamentos antirresortivos que previenen la pérdida de la masa ósea y son efectivos en el manejo de distintas enfermedades óseas malignas que involucran hueso así como también en enfermedades óseas no malignas de las cuales se hablará más adelante. Químicamente hablando son análogos de pirofosfato resistentes a enzimas; el pirofosfato es un componente

de los líquidos tisulares que se acumula en el hueso y tiene participación en la regulación de la resorción ósea.¹⁶

3.2 Mecanismo de acción y farmacocinética

Como ya se mencionó anteriormente, los bisfosfonatos inhiben la resorción ósea actuando sobre la actividad de los osteoclastos, lo que ocasiona que reduzcan la velocidad de recambio óseo.

En su **estructura química** el átomo de oxígeno que une los dos fosfatos es reemplazado por carbono, lo que los hace resistentes a la degradación biológica. Su molécula tiene dos cadenas laterales (R1 y R2), en donde las sustituciones por grupos hidroxilo en R1 potencian la afinidad por los cristales de calcio y a la vez determinan la unión a los cristales de hidroxiapatita del hueso, y la presencia de átomos de nitrógeno en R2 le dan una mayor potencia, así como determina las propiedades antirresortivas.^{17,18}

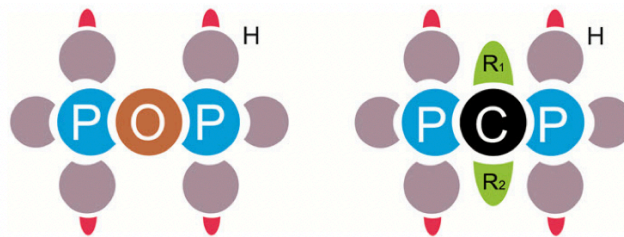


Fig. 12 Estructura de los pirofosfatos y bisfosfonatos.

Cortés MC, Fernández R. Osteonecrosis de los maxilares: fisiopatología, diagnóstico y tratamiento. Rev. CES. [Internet]. 2016. [Consultado 23 Marzo 2023]; 29(2): 65-77. Disponible en: <http://www.scielo.org.co/pdf/ceso/v29n2/v29n2a08.pdf>

En cuanto al **mecanismo de acción** podemos agruparlos en 3 principales clases:¹⁹

-Compuestos simples o bisfosfonatos de primera generación: Incluye al medronato, clodronato y etidronato. Se incorporan en análogos del ATP que se acumulan dentro de los osteoclastos y así facilitan la apoptosis.

-Aminobisfosfonatos potentes o de segunda generación: Como el alendronato, pamidronato. Evitan la reabsorción ósea al interferir en el anclaje de las proteínas de la superficie celular a la membrana del osteoclasto, impidiendo la unión del osteoclasto al hueso.

-Bisfosfonatos de tercera generación: Incluimos al risedronato y zoledronato. Contienen un átomo de nitrógeno dentro de un anillo heterocíclico, son aproximadamente 10,000 veces más potentes que los de la primera generación.²⁰

Los bisfosfonatos actúan por inhibición directa de la resorción ósea y se concentran en los sitios de remodelación activa, se quedan en la matriz hasta que se remodele el hueso para luego ser liberados en el ambiente ácido de las lagunas de reabsorción, causando por consiguiente la apoptosis de los osteoclastos. Su actividad antirresortiva incluye dos principales mecanismos; la apoptosis de los osteoclastos y la inhibición de los componentes de la vía biosintética del colesterol.²⁰

Farmacocinética

Los bisfosfonatos se administran por vía oral en ayunas y con ingesta de agua abundante, 30 minutos aproximadamente antes de la ingesta de alimentos. En el caso del pamidronato, ibandronato y zoledronato se administran por vía intravenosa ya que su absorción intestinal es mala. Alrededor del 50 % del fármaco se fija en las zonas activas de remodelado del hueso, en donde permanece absorbido a cristales de hidroxiapatita durante meses o años (en algunos casos se ha estimado que 10 años) hasta que el hueso sea reabsorbido, y el resto se elimina sin metabolizar por la orina.^{17,19}

La disminución de la resorción ósea que causan estos fármacos va de la mano con los cambios y efectos que causan en el remodelado óseo, lo cual hace más lento el proceso de la formación ósea, se alcanza de 3-6 meses un nuevo tiempo de remodelado el cual permanece constante mientras se está

administrando el tratamiento, esto ayuda al aumento de la densidad mineral ósea e influye en la reducción de la apoptosis de los osteocitos.

Una vez que los osteoclastos comienzan el proceso de la resorción ósea, los bisfosfonatos liberados en este procedimiento reducen el desarrollo de precursores de osteoclastos y promueven su apoptosis, así como también dañan la capacidad de los osteoclastos de formar bordes rugosos lo cual no permite la correcta adherencia a la superficie ósea y por ende no se producen los protones necesarios para poder continuar con la resorción.¹⁷

3.3 Clasificación

De acuerdo a su estructura química podemos también clasificarlos de acuerdo a la presencia, o no, de nitrógeno en las cadenas laterales.

Los bisfosfonatos **no nitrogenados** son metabolizados por osteoclastos a metabolitos que hacen intercambios con la molécula terminal de pirofosfato del ATP neutralizando su uso como fuente energética y causando su apoptosis. Entre ellos encontramos al etidronato, clodronato y tiludronato.

Los **nitrogenados** actúan en la vía de mevalonato, aumentando su potencia inhibiendo ésta misma, la cual incluye a dos enzimas importantes como la enzima farnesil pirofosfato sintasa (FPP) y geranil geranil pirofosfato (GGPP), las cuales participan en la prenilación de proteínas que se refiere a la unión de pequeñas proteínas a la matriz. Si se inhibe este proceso los osteoclastos pierden su regulación celular y señalización, esto facilita la separación del osteoclasto del perímetro óseo lo cual reduce la resorción y por otro lado causa también su apoptosis. Son más potentes en parar la resorción ósea que los no nitrogenados. En éstos incluimos al zoledronato, risedronato, ibandronato, alendronato y pamidronato.^{18,20}

En la siguiente tabla se muestran los diferentes tipos de bisfosfonatos y sus indicaciones aprobados para su uso por la FDA: ²¹

Bisfosfonato	Nombre comercial	Dosis	Contiene nitrógeno	Vía de administración	Indicación primaria
Etidronato	Didronel	300-750 mg diarios por 6 meses	No	Oral	Enfermedad de Paget
Tiludronato	Skelid	400mg diarios por 3 meses	No	Oral	Enfermedad de Paget
Alendronato	Fosamax	10mg por día; 70mg/ semana	Si	Oral	Osteoporosis
Risedronato	Actonel	5mg por día; 35mg/semana	Si	Oral	Osteoporosis
Ibandronato	Boniva	2.5mg por día; 150mg/mes	Si	Oral	Osteoporosis
Pamidronato	Aredia	90mg/3 semanas	Si	Intravenosa	Metástasis ósea
Zoledronato	Zometa	4mg/3 semanas	Si	Intravenosa	Metástasis ósea
Zoledronato	Reclast	5mg/año	Si	Intravenosa	Osteoporosis

3.4 Indicaciones y contraindicaciones

El uso de bisfosfonatos está indicado principalmente para el tratamiento de las siguientes afecciones:

- **Osteoporosis:** Es una condición de baja masa ósea que altera la macro y microarquitectura del hueso que origina fracturas con trauma mínimo. Los pacientes con osteoporosis tienen fragilidad esquelética generalizada, generalmente las fracturas que presentan son en sitios como las costillas y los huesos largos; estos riesgos de fractura pueden incrementar con la edad.

Esta alteración se puede clasificar en 2: **Osteoporosis primaria** y secundaria. En la primera podemos incluir a la osteoporosis tipo I que se caracteriza por la pérdida de hueso trabecular por falta de estrógenos en la etapa de menopausia; y osteoporosis tipo II en donde existe pérdida de hueso cortical y trabecular en hombres y mujeres por la ineficiencia en el remodelado en un largo tiempo, mala dieta y cuestiones paratiroides con la edad.

Mientras que en la **osteoporosis secundaria** encontramos que es causada por enfermedades sistémicas y el uso crónico de medicamentos como glucocorticoides o fenitoína. Ambos tipos de osteoporosis se asocian con la remodelación ósea desordenada, esto nos permite utilizar las mismas terapias farmacológicas en ambas condiciones, pero es de importancia remarcar que para los pacientes que presentan algún malestar esofágico intenso por la ingesta de bisfosfonatos; el zolendronato por vía intravenosa e ibandronato son los fármacos de elección, por su protección esquelética que nos ofrece. Mientras que el alendronato, risedronato e ibandronato son los otros bisfosfonatos indicados para esta condición en vía de administración oral.²⁰

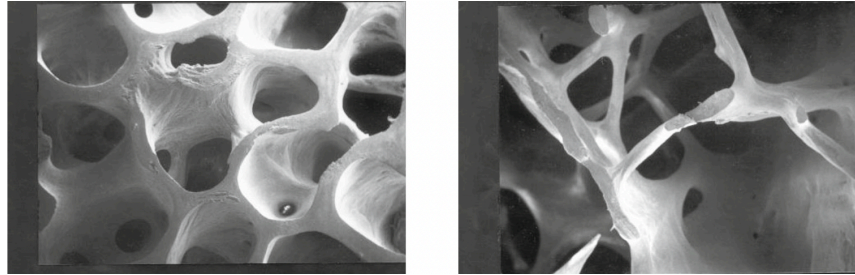


Fig.13 Microfotografía de hueso normal (izquierda) y hueso con osteoporosis (derecha).

Leboff MS, Greenspan SL, Insogna KL, Lewiecki EM, Saag KG, Singer AJ, Siris ES. The clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis. *Osteoporos Int* [Internet] 2022 [Consultado 27 Marzo 2023]; 2022(33): 2049-2102. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9546973/pdf/198_2021_Article_5900.pdf

- Enfermedad de Paget:** Condición en donde el metabolismo óseo es superior al normal y la formación de hueso excede a la resorción, lo que nos causa una formación excesiva de hueso y puede afectar a uno o varios huesos, dentro de los más afectados encontramos el hueso pélvico. La estructura ósea en exceso recién formada es desorganizada y de poca calidad lo que ocasiona su deformación y a su vez fracturas por estrés y artritis de las articulaciones adjuntas, esto causado por la formación irregular de las fibras colágenas dentro del hueso. Algunos efectos secundarios que podemos encontrar en esta condición son: compresión de la médula espinal, insuficiencia cardiaca, sordera y cuando se presenta una degeneración maligna a sarcoma osteogénico puede ser letal para el paciente. Los bisfosfonatos reducen el recambio óseo en los pacientes con esta alteración.^{7,20}

De acuerdo al capítulo 3 del autor Robert Marx en su libro *“Oral and Intravenous Bisphosphonate-Induced Osteonecrosis of the jaws..”*, menciona que esta condición podría ser tratada con cualquiera de los bisfosfonatos disponibles, pero el Etidronato y Tiludronato son los más usados ya que no se han reportado casos de osteonecrosis de los maxilares a causa de la ingesta de éstos dos en el tratamiento de esta condición, ya que pertenecen a los no nitrogenados lo cual los hace

menos potentes, al igual que no se toman seguido solo de forma intermitente.²²

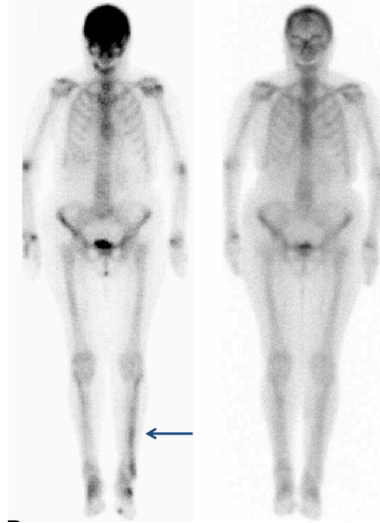


Fig. 14 Enfermedad de Paget afectando el cráneo y fíbula izquierda de px femenina de 85 años. El antes (izquierda) y después de 6 meses de tx con bisfosfonato (derecha).

Cundy T. Paget's disease of bone. *Metabolism Clinical and Experimental* [Internet] 2017 [Consultado 27 Marzo 2023]; 80(2018), 5-14. Disponible en: <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S0026049517301828?token=78A1831FAAA6AC8A8651E125259BE64AFCB7CF84A9579756B5CC2BDEEE743CC9CE6F73B28A39071D1084CAC468B6516C&originRegion=us-east-1&originCreation=20230329013126>

- **Hipercalcemia:** Esta condición se puede definir como un nivel de calcio sérico por encima del límite más alto del rango de referencia normal (más de 10,5mg/dl). Sus causas principales son neoplasias malignas seguidas de hiperparatiroidismo primario, el cual resulta de la hipersecreción de la hormona paratiroidea (PTH) por una o varias glándulas paratiroideas. Dentro de sus signos y síntomas podemos encontrar agotamiento, fatiga, debilidad, dolor articular y de hueso, poliuria, estreñimiento, depresión, náuseas, depresión, entre otras. También existe la posibilidad de que la causa en pacientes hospitalizados sea por una enfermedad maligna sistémica con o sin metástasis ósea.²⁰

Podemos clasificar en 2 etapas esta condición: hipercalcemia leve y grave; normalmente la leve suele ser asintomática mientras que en la grave se comienzan a presentar los síntomas antes mencionados.

También podemos definir a ésta etapa grave como una hipercalcemia de malignidad, que es el trastorno metabólico mortal más común en pacientes con cánceres en etapa avanzada. El tratamiento de bisfosfonatos para esta condición consiste en administrar Pamidronato, Zoledronato e Ibandronato por vía intravenosa, los cuales tienen una potente inhibición en la resorción ósea osteoclástica.²³

- **Neoplasia maligna con afectación ósea:** En éstas podemos incluir el cáncer de mama metastásico y mieloma múltiple, en donde los bisfosfonatos tienen una acción antitumoral directa al inhibir la activación de oncogenes gracias a sus efectos antiangiogénicos.

De acuerdo al capítulo “Fármacos que modifican la homeostasis de iones minerales y el recambio óseo” del autor Thomas D. Nolin; ensayos clínicos aleatorios de bisfosfonatos en pacientes con cáncer de mama sugieren que estos fármacos retrasan o previenen el desarrollo de metástasis como un componente de la terapia adjunta endocrina.²⁰

Al igual que en los pacientes con cáncer de próstata y mieloma múltiple ya que reducen la carga tumoral esquelética. Estos fármacos nos ayudan a reducir el dolor, la hipercalcemia y las complicaciones esqueléticas que se puedan presentar por la metástasis y en pacientes avanzados con este tipo de cáncer. El tratamiento principal de bisfosfonatos indicado para el cáncer de mama es Ibandronato (50mg/día) que reduce el dolor óseo y limita las complicaciones esqueléticas, de igual forma puede administrarse Zoledronato (4mg/6 meses) el cual previene pérdida ósea en mujeres pos menopaúsicas que al mismo tiempo reciben terapia endocrina.

Mientras que para el tratamiento de mieloma múltiple se recomienda Pamidronato y Zoledronato ya que reducen la incidencia de hipercalcemia.²⁴

Dentro de las **contraindicaciones** podemos encontrar: ^{20,25}

- Pacientes con hipocalcemia.
- Si se presenta enfermedad renal crónica con una tasa de filtración glomerular de menos de 30 a 35 ml/min.
- Antecedentes en la historia clínica de hipersensibilidad a la ingesta de bisfosfonatos.
- Ingesta de bisfosfonatos por vía oral en pacientes con trastornos esofágicos como acalasia, estenosis esofágica, várices esofágicas, esófago de Barrett, o que cuenten con cirugía de Bypass gástrico.
- Antecedentes en historia clínica de osteonecrosis de los maxilares asociadas a estos fármacos.
- Antecedentes en historia clínica de fractura atípica de fémur secundaria a bisfosfonatos.
- No se recomiendan su ingesta en niños o adolescentes debido a los posibles efectos a largo plazo en el esqueleto en crecimiento.

3.5 Efectos adversos

La ingesta de bisfosfonatos pueden repercutir en varios aspectos, y así como nos son de mucha ayuda en las condiciones antes mencionadas, debemos conocer las complicaciones o efectos adversos que éstos nos causan para poder evitarlas o saber tratarlas una vez que sucedan.

Los principales efectos adversos que podemos encontrar son:

-Osteonecrosis de los maxilares: Se definirá en su totalidad en el siguiente capítulo, pero es importante mencionar que los bisfosfonatos tienen un efecto inhibitor sobre la angiogénesis y esto contribuye a la necrosis avascular y la OMB. Según el artículo *“Rare adverse effects of bisphosphonate therapy”* de los autores Zubair Ilyas y Pauline Camacho; una revisión realizada de la OMB en más de 2000 casos de pacientes, mostró que la extracción dental fue la causa inicial en el 67% de los casos, así como nos mencionan que un gran porcentaje de esta osteonecrosis proviene directamente por la terapia de bisfosfonatos. ²⁶

-Fracturas femorales atípicas: La relación de los bisfosfonatos con esta condición fueron descritos por primera vez en el 2008. Al igual que la osteonecrosis de los maxilares, parece haber una respuesta a la dosis y tiempo. ²⁶

-Efectos gastroesofágicos: La ingesta de algunos de estos bisfosfonatos puede irritar la mucosa gastroesofágica lo que causa náuseas, vómito, dispepsia, dolor abdominal y diarrea; estos pueden disminuir en algunos casos cuando los pacientes ingieren el fármaco después de pasar la noche en ayuno tomándolo con agua (que no sea mineral) y permaneciendo en posición vertical. ^{20,27}

-Conjuntivitis y uveítis: Efecto adverso ocular más frecuente pero con baja incidencia. La aparición de la uveítis es muy variable y tiene una patología desconocida pero se ha asociado a una respuesta de fase aguda por la liberación de IL-6 por parte de los linfocitos. ²⁷

-Toxicidad renal: Cuando los pacientes con insuficiencia renal ingieren bisfosfonatos por vía oral, pudiendo causar necrosis tubular aguda, glomeruloesclerosis focal y segmentaria. Hay otros factores que aumentan la

toxicidad con la ingesta de bisfosfonatos como: enfermedad renal crónica preexistente, diabetes mellitus, hipertensión arterial, hipocalcemia, mieloma múltiple y quimioterapia.²⁷

-Fibrilación auricular: La FDA considera que tiene una muy baja incidencia pero si existe, lo que estudios realizados en diferentes grupos de pacientes llegaron a la conclusión de que los bisfosfonatos no desencadenan como tal esta condición pero pueden agravar un trastorno preexistente, lo cual se recomienda tener en extrema vigilancia a estos pacientes y realizar controles de pulso radial antes de prescribir estos fármacos. ²⁷

-Dolor musculoesquelético: Pueden aparecer los síntomas desde los primeros días del tratamiento hasta meses o años después. Este efecto se ha dado a notar más con la ingesta de alendronato y risedronato, con baja incidencia, más común en dosis semanales.²⁷

-Fracturas de la diáfisis femoral: Muy baja incidencia y ocurre en raras ocasiones. Normalmente ocurre con la ingesta de alendronato. El especialista encargado deben observar si aparece dolor en los muslos durante la administración de bisfosfonatos a largo plazo y se deben realizar radiografías para descartar este tipo de fracturas. ^{20,27}

Es importante mencionar y saber diferenciar los síntomas de dolor musculoesquelético con los que se presentan en la infusión parenteral inicial de pamidronato, ya que esto puede provocar enrojecimiento de la piel, gripe, dolores musculares y articulares, náuseas, vómito, malestar abdominal y diarrea, normalmente pasa cuando el fármaco se administra en concentraciones muy altas, pero solo suceden la primera vez que se administra el medicamento. También debemos conocer que el zoledronato puede causar hipocalcemia grave y deterioro de la función renal. ²⁰

Efectos en el embarazo y lactancia

No se ha estudiado lo suficiente para respaldar estos fármacos en la administración a mujeres en etapa de embarazo o lactancia, pero es posible prescribirlos en mujeres fértiles que presenten osteoporosis premenopáusicas o con osteogénesis imperfecta pero debe conocerse con exactitud la condición y problema que presenten.

Los efectos que se han presentado hasta el momento son de casos de hipocalcemia transitoria en el recién nacido sin relevancia clínica.

Como ya se mencionó, los estudios son aún escasos en este aspecto pero no se han presentado casos de paso de bisfosfonatos a la leche materna o efectos adversos durante este periodo, solo se recomienda utilizarlos con precaución.²⁷

CAPÍTULO IV: OSTEONECROSIS DE LOS MAXILARES ASOCIADA A MEDICAMENTOS (BISFOSFONATOS)

4.1 Definición

De acuerdo con la “*American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*” (AAOMS), la osteonecrosis de la mandíbula o maxilares asociada a medicamentos, en su traducción original del inglés “*Medication-Related Osteonecrosis of the jaw*” (MRONJ), es una condición de hueso expuesto o hueso que puede sondearse a través de una fístula intraoral o extraoral en la región maxilofacial que ha persistido por más de 8 semanas sin antecedentes de radioterapia en los maxilares o enfermedad metastásica en los maxilares.²⁸

También podemos encontrar otra definición parecida en el libro “*Oral and intravenous bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws*” del autor Robert Marx, el cual nos dice que la “*Osteonecrosis de los maxilares inducida por bisfosfonatos*” es una condición del hueso expuesto en la mandíbula o el maxilar que persiste durante más de ocho semanas en un paciente que ha tomado o está tomando un bisfosfonato y que no tiene antecedentes de radioterapia en los maxilares.²⁹

4.2 Estadíos clínicos

En los sistemas de estadificación pasados, se creía que el “nivel de dolor” era la pauta principal para poder diferenciar el estadio de la condición pero actualmente autores como Robert Marx y los de la AAOMS han ido modificando estas consideraciones, ya que el dolor en esta condición puede

ser subjetivo y variable, ahora lo ideal es encargarse en primera instancia de una evaluación clínica del grado de necrosis ósea por cuadrantes y una evaluación radiográfica de la extensión de la afectación ósea para localizar los criterios que incluyen en cada estadio.²⁹

Éstos se dividen en las siguientes etapas:

ESTADÍO	ESPECIFICACIONES
Estadio 0	<p>Sin evidencia clínica de hueso necrótico, se presentan síntomas inespecíficos o evidencias radiográficas como: dolor óseo en la mandíbula y que podría irradiarse a la ATM. Dolor sinusal el cual se puede relacionar con inflamación y engrosamiento de la pared del seno maxilar.</p> <p>A la exploración clínica se puede presentar movilidad dental no asociada por enfermedad periodontal crónica.</p> <p>A la exploración radiográfica se observa pérdida o reabsorción ósea alveolar no relacionada con enfermedad periodontal. Ausencia de hueso nuevo en alveolos de extracción y ensanchamiento del ligamento periodontal.</p> <p>*Estos síntomas inespecíficos pueden presentarse en pacientes con antecedentes de enfermedad en estadio 1, 2 o 3 que han sido curados y no existe presencia de hueso expuesto.</p>
Estadio 1	<p>Presencia de hueso expuesto y necrótico, o fístula que llega al hueso, los pacientes son asintomáticos y sin evidencia de inflamación o infección, al igual que pueden</p>

llegar a presentar los hallazgos radiográficos del estadio 0 en la zona del hueso alveolar.

También podemos clasificar esta etapa por su extensión; un cuadrante o menos de hueso expuesto sin presencia de osteolisis más allá del alveolo o afectación del seno.^{28,29}



Fig.15 Hueso expuesto doloroso abarcando un cuadrante con presencia de infección.

Marx RE. Risks, Prevention, and Management of Intravenous Bisphosphonate–Induced Osteonecrosis. En: Bywaters LC, Huffman L, editor. Oral and intravenous bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws : history, etiology, prevention, and treatment. 2nd ed. 4350 Chandler Drive: Quintessence Publishing Co Inc; 2011. p. 135-203.

Estadio 2 Presencia de hueso expuesto y necrótico, o fístula que llega hasta el hueso con signos de inflamación e infección. Los pacientes son sintomáticos y pueden llegar a presentar los hallazgos radiográficos del estadio 0 en la zona del hueso alveolar.

De acuerdo a su extensión, abarca dos o más cuadrantes de hueso expuesto sin presencia de osteolisis más allá del alveolo o afectación del seno.^{28,29}



Fig.16 Hueso expuesto sin dolor abarcando dos cuadrantes.

Marx RE. Risks, Prevention, and Management of Intravenous Bisphosphonate–Induced Osteonecrosis. En: Bywaters LC, Huffman L, editor. Oral and intravenous bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws : history, etiology, prevention, and treatment. 2nd ed. 4350 Chandler Drive: Quintessence Publishing Co Inc; 2011. p. 135-203.

Estadío 3

Presencia de hueso expuesto y necrótico o fístulas que llegan al hueso con evidencia de infección y con uno o más de los siguientes signos: fractura patológica, fístula extraoral, comunicación oronasal y oroantral, osteolisis que se extiende hasta el borde inferior de la mandíbula o suelo del seno.

Por su extensión, el hueso necrótico se extiende más allá de la región del hueso alveolar (borde y rama de la mandíbula, cigomático y seno maxilar).²⁸



Fig.17 Hueso expuesto doloroso con presencia de infección abarcando solo un cuadrante pero extendiéndose hacia el seno maxilar.

Marx RE. Risks, Prevention, and Management of Intravenous Bisphosphonate–Induced Osteonecrosis. En: Bywaters LC, Huffman L, editor. Oral and intravenous bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws : history, etiology, prevention, and treatment. 2nd ed. 4350 Chandler Drive: Quintessence Publishing Co Inc; 2011. p. 135-203.

Radiográficamente podemos observarlo de la siguiente forma:

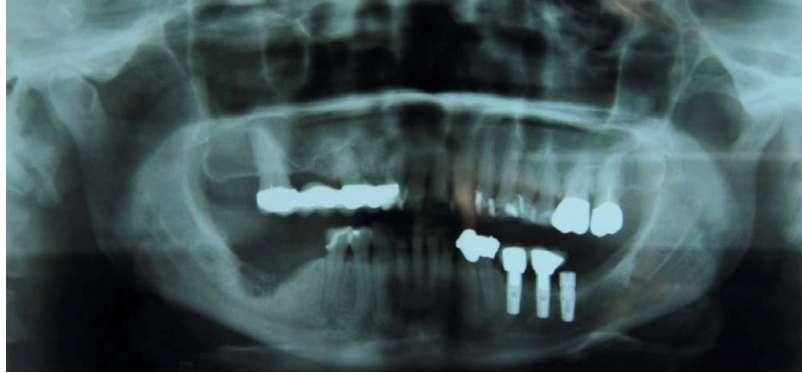


Fig. 18 Ortopantomografía con lesión osteolítica típica en la mandíbula derecha después de terapia con bisfosfonatos con zoledronato.

Assaf AT, Smeeths R, Riecke B, Weise B, Gröbe A, Blessmann M, Steiner T, Wikner J, Friedrich RE, Heiland M, Hoelzle F, Gerdhards F. Incidence of Bisphosphonate-related Osteonecrosis of the Jaw in Consideration of Primary Diseases and Concomitant Therapies. *Anticancer Research* [Internet] 2013 [Consultado 29 Marzo 2023]; 33(9): 3917-3924. Disponible en: <https://ar.iiajournals.org/content/anticancer/33/9/3917.full.pdf>

Ejemplo de presencia de fístula extraoral:



Fig.19 Causada por lesión ósea necrótica de la mandíbula en paciente que tuvo terapia con pamidronato durante 19 meses.

Assaf AT, Smeeths R, Riecke B, Weise B, Gröbe A, Blessmann M, Steiner T, Wikner J, Friedrich RE, Heiland M, Hoelzle F, Gerdhards F. Incidence of Bisphosphonate-related Osteonecrosis of the Jaw in Consideration of Primary Diseases and Concomitant Therapies. *Anticancer Research* [Internet] 2013 [Consultado 29 Marzo 2023]; 33(9): 3917-3924. Disponible en: <https://ar.iiajournals.org/content/anticancer/33/9/3917.full.pdf>

4.3 Incidencia

En el artículo *“Bisphosphonate-Induced Osteonecrosis of the Jaws (BIONJ)”* los autores Madhumati Singh y Giriraj Sandeep Gonegandla mencionan que, de acuerdo al estudio de osteonecrosis que realizó el doctor Robert Marx en pacientes con terapia de bisfosfonatos por vía intravenosa observaron que el 25% de los casos de osteonecrosis inducida por bisfosfonatos se desarrollaron espontáneamente y el 75% de los casos fueron relacionados a algún tipo de procedimiento dental invasivo realizado para resolver la comorbilidad dental.

En este mismo artículo nos dan una cifra estimada de acuerdo a la incidencia, en donde la osteonecrosis de los maxilares inducida por bisfosfonatos se encuentra más comúnmente en la mandíbula con un porcentaje total del 68% y menos frecuente en el maxilar, alrededor del 28%. Ambos maxilares están involucrados el 4% de las veces.³⁰

Por otro lado, el autor Robert Marx nos menciona en su libro; que las mujeres posmenopáusicas las cuales toman un bisfosfonato por vía oral representan un gran grupo de personas en riesgo de osteonecrosis de los maxilares, pero es muy difícil calcular la incidencia exacta, ya que para estimarla se necesitaría conocer el número real de todas las personas que toman bisfosfonatos orales, pero solo existe una estimación oficial de 14 millones de mujeres, la cual se basa en datos de ventas farmacéuticas. Pero es importante remarcar que no todas estas 14 millones de mujeres han recibido un examen oral y pueden tener una exposición ósea no reconocida o sintomática que se atribuye a otras patologías que no tienen que ver con la ingesta de bisfosfonatos.²²

El autor nos menciona de igual forma, que se recibieron reportes por parte de colegas de Estados Unidos en donde un estudio de prevalencia en una muestra de población grande, se encontró 1 caso de “BIONJ” u osteonecrosis de los maxilares inducida por bisfosfonatos en cada 952 pacientes que

tomaban este fármaco por vía oral durante un período desconocido. Esto se tradujo en una incidencia mínima del 0.11 %, lo que significa que de los 14 millones de mujeres que se estima que toman un bisfosfonato oral, más de 14,000 desarrollarán esta condición.²²

4.4 Factores de riesgo que incrementan la osteonecrosis

A éstos los podemos dividir de la siguiente forma:

-Factores genéticos: En estudios anteriores se han encontrado que los enlaces específicos a la sirtuina-1 (SIRT1) el cual es un regulador de la remodelación ósea que promueve la formación del hueso, pueden proteger contra la osteonecrosis inducida por bisfosfonatos si se aumenta la expresión del gen. También se ha analizado que otros genes aumentan el riesgo de esta condición a través de su participación en la angiogénesis, remodelación ósea y respuestas inmunitarias.

En los estudios más recientes mencionan también que existe una débil asociación o casi nula entre factores genéticos y el riesgo de OMB, ya que se necesitarían realizar estudios con muestras de tamaño mayor con riesgos genéticos para determinar la predisposición de este factor.²⁸

-Factores relacionados con medicamentos: En estos factores el parámetro principal a considerar es la indicación terapéutica del tratamiento a ingerir, por ejemplo si es para tratar osteoporosis o enfermedad de Paget, etc. Los estudios dicen que los medicamentos como los bisfosfonatos o Denosumab se asocian con un mayor riesgo a desarrollar Osteonecrosis de los maxilares asociada a bisfosfonatos (OMB) en donde el grupo que tiene alguna neoplasia maligna es de mayor riesgo que el grupo con osteoporosis. A estos factores a su vez podemos dividirlos en distintos grupos para analizarlos y distinguirlos

más fácil: El grupo que se asocia al riesgo de OMB entre pacientes con cáncer, en donde entran los que son tratados con zoledronato y el riesgo varía del 0 al 18%. Después viene el grupo con riesgo a OMB entre pacientes con osteoporosis, los cuales pueden ser expuestos a bisfosfonatos, a inhibidores de RANK-L, y expuestos a Romosozumab que es un medicamento de igual forma utilizado para esta condición.

El riesgo de OMB entre pacientes con osteoporosis tratados con bisfosfonatos varía entre el 0.02% y el 0.05%, y de acuerdo a la revisión actual del artículo "*American Association of Oral and Maxillofacial Surgeon's Position Paper on Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw-2022 Update*" el riesgo de desarrollar esta condición en pacientes con osteoporosis expuestos ya sea a bisfosfonatos, Denosumab y Romosozumab es bajo. Por último se encuentran los pacientes con riesgo de OMB con enfermedad ósea no maligna, en donde en algunos estudios utilizando Denosumab para tratar tumores agresivos el riesgo a desarrollar esta condición fue amplio e iba del 0.7% a 5%, pero actualmente se necesitan estudios adicionales para confirmar el riesgo de OMB en pacientes con esta enfermedad.²⁸

-Factores relacionados a la duración de la terapia: La duración de la ingesta del fármaco es un factor principal para desarrollar OMB, aunque actualmente en general el riesgo sigue siendo bajo. Este mismo artículo nos menciona que entre los pacientes con cáncer expuestos a zoledronato o Denosumab el riesgo fue de 0.5% y 0.8% en un año, 1.0% y 1.8% a dos años, 1.3% y 1.8% a los 3 años de consumirlos.²⁸

-Factores locales

- Cirugías dentoalveolares: Este es el factor predisponente más común para desarrollar OMB, en donde la extracción dental es un evento clave, ya que exige aumentar la velocidad de regeneración y remodelación ósea la cual se encuentra bloqueada por los fármacos (bisfosfonatos), ésta varía del 62% al 82%. En los pacientes con osteoporosis el riesgo va desde el 0 y el 1.5% después de una extracción dental y que estén expuestos a la ingesta de bisfosfonatos, mientras que el riesgo en pacientes con cáncer varía desde 1.6% a 14.8%. Es importante mencionar que el riesgo de desarrollar OMB en pacientes expuestos a este tipo de fármacos antirresortivos tras otros procedimientos dentales como la colocación de implantes dentales, endodoncias y procedimientos periodontales, es desconocido.^{28,33}
- Factores anatómicos: De acuerdo a la información actual, la presencia de osteonecrosis de los maxilares asociada a bisfosfonatos es más probable que se presente en la mandíbula (63-80%) que en el maxilar (14-38%) aunque también se puede presentar en ambas. Un punto clave en este factor es el uso de prótesis dentales que se asocia a un mayor riesgo en pacientes con cáncer que ingieren zoledronato.²⁸ Dentro de estos factores igual se pueden resaltar los casos en donde el hueso cortical que sobresale con una cubierta mucosa delgada como torus y exostosis implica un mayor riesgo de necrosis y enfermedad periodontal.^{31,33}
- Factor relacionado con enfermedad dental: Presencia de enfermedad dental inflamatoria preexistente como patologías periapicales o enfermedad periodontal, que al combinarlas con una extracción dental se presenta un mayor riesgo.²⁸

-Factores demográficos y sistémicos: Dentro de éstos podemos identificar en primera instancia la edad y el sexo, en donde la mayor prevalencia de OMB se da en la población femenina ya que son el grupo en donde esta condición se da como enfermedad subyacente cuando presentan osteoporosis, cancer de mama, etc. En cuanto a la edad es importante señalar que los menores de 24 años que ingieren algún medicamento antirresortivo no han demostrado algún riesgo de presentar OMB, mientras que en edades más avanzadas o incluso de vejez es mucho más probable que se desarrolle esta condición. De igual forma el consumo de tabaco de manera variable puede considerarse como un factor de riesgo.²⁸

4.5 Estrategias de manejo

Estas estrategias podemos dividir las en 3 grupos principales: Objetivos del tratamiento, prevención y tratamiento de la osteonecrosis de los maxilares inducida por medicamentos antirresortivos, en este caso nos enfocamos en bisfosfonatos principalmente.

Dentro de los **objetivos** encontramos:²⁸

- Prevención de la condición
- Priorización y apoyo del tratamiento oncológico
- Priorización y apoyo de la salud ósea continua así como la prevención de fracturas.
- Preservación de la calidad de vida por medio de: control del dolor, educación del paciente, control de la infección secundaria y prevención de la extensión de la lesión y desarrollo de necrosis en áreas nuevas.

En la **prevención** debemos tener como punto clave el que los pacientes que reciben terapias con medicamentos antirresortivos, comprendan que pueden tener alteraciones en la cicatrización de heridas óseas lo que nos lleva a un riesgo principal de desarrollar osteonecrosis de los maxilares.²⁸

Como primer paso en la prevención tenemos la **optimización o preparación de la salud bucal** del paciente antes de comenzar una terapia con bisfosfonatos, en donde el especialista encargado debe referir al paciente a una revisión bucal en la cual el odontólogo realizará una evaluación completa incluyendo radiografías seguidas de un plan de tratamiento con el objetivo de prevenir la intervención de procedimientos dentales invasivos en un futuro. Para el paciente con cáncer que requiere terapia de bisfosfonatos intravenosos, se le pide al médico correspondiente que retrase la terapia por 2 meses mientras el odontólogo reduce o elimina los factores de riesgo dental conocidos. De igual forma los dientes con mal pronóstico deben de ser extraídos, los torus deben ser removidos, toda la terapia periodontal y los tratamientos de conductos deben realizarse primero, seguidos de cualquier tratamiento restaurador o protésico. En esta etapa también puede plantearse la opción de poner algún implante dental pero existe la posibilidad de pérdida del implante y/o hueso expuesto relacionado con los bisfosfonatos orales a medida que el paciente continúa la terapia y supera los 2 años de uso continuo.³²

Después podemos encontrar la opción del uso intermitente de bisfosfonatos como una segunda estrategia para reducir la posibilidad de desarrollar OMB, en donde se emplea un programa de dosificación intermitente adecuado a las necesidades del paciente y un control más frecuente. En el tratamiento de osteoporosis, se recomienda hacer un estudio de BMD (bone mineral density) o prueba de la proteína C-telopéptido (CTX) antes de suspender el fármaco, de acuerdo a las consideraciones se elije usar un bisfosfonato oral durante 2

a 3 años y luego suspenderlo por 1 año (descanso o vacaciones del medicamento).³²

En los casos de osteoporosis severa, el paciente debe aceptar el riesgo de desarrollar osteonecrosis de los maxilares o usar una terapia sin bisfosfonatos como sustituto de una "vacación de bisfosfonatos" de 1 año, ya que suspenderlos de 6 meses a 1 año no sería recomendable.³²

Finalmente ya durante la terapia de bisfosfonatos, en los pacientes que han ingerido un bisfosfonato oral durante menos de 2 años y no tienen factores de riesgo clínicos o radiográficos, no es necesario modificar ni retrasar las cirugías o procedimientos dentales, aunque en el caso de los implantes como ya antes se mencionó, es importante que el paciente esté consciente de que el riesgo a desarrollar OMB es más alto. En el caso de los pacientes con terapia de bisfosfonatos orales por menos de 2 años pero han presentado alguna alteración o riesgo, se recomienda que asistan con el médico encargado y se les suspenda el uso del bisfosfonato oral ("vacaciones del fármaco") durante al menos 6 meses. Después de esos 6 meses, se recomienda hacer una prueba de CTX, depende el resultado, debe considerarse que el uso del bisfosfonato no debe restablecerse hasta que hayan pasado 3 meses de curación sea la lesión que sea.³²

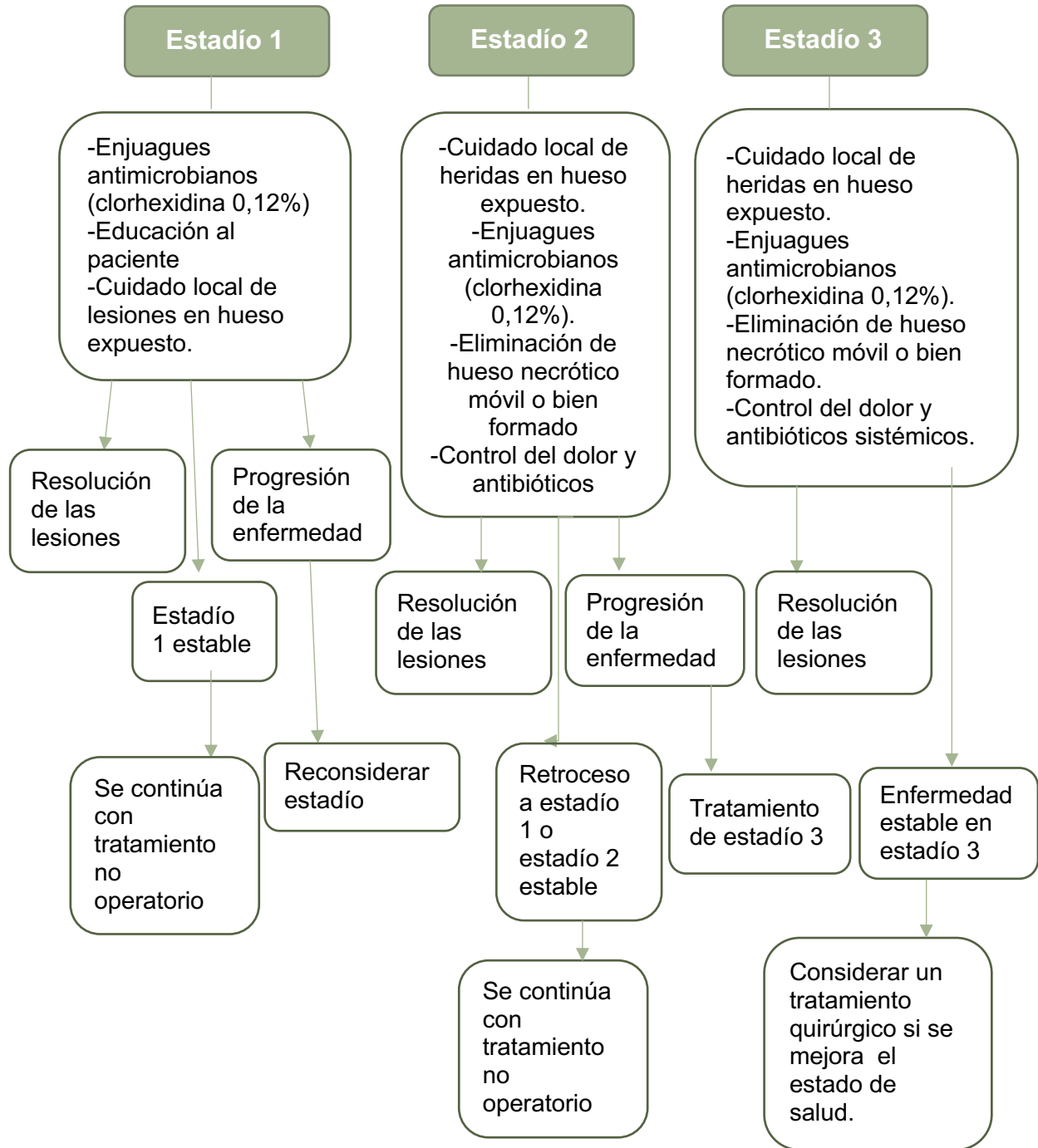
En los pacientes con terapia de bisfosfonatos por vía oral por más de dos años, haya riesgo o no de osteonecrosis, se recomienda suspender el bisfosfonato oral durante 6 meses antes de cualquier procedimiento quirúrgico y abstenerse de restablecerlo, usarlo hasta 3 meses después del procedimiento. En el caso de la ingesta de bisfosfonatos orales y que se requiera de una cirugía o procedimiento dental urgente, lo más recomendable es someterse al procedimiento en lugar de permitir que la infección y el dolor persistan, así la población de preosteoclastos de la médula se recupera lo suficiente como para lograr la curación ósea de una suspensión de 6 meses o más del bisfosfonato

oral. Es importante considerar que eliminar la causa de la infección y las complicaciones que pueden resultar de una infección no tratada superan el riesgo de una osteonecrosis inducida por bisfosfonatos orales.³²

Una vez que ya hay presencia de osteonecrosis, dividimos el **tratamiento** en terapia/tratamiento no operatoria o quirúrgica, terapia operatoria para la enfermedad mandibular y terapia operatoria para la enfermedad maxilar. Es importante reconocer que el objetivo de las terapias no quirúrgicas tanto como de las quirúrgicas es el de ser terapias que mejoren la calidad de vida así como ser rehabilitadoras.

La terapia no quirúrgica se basa prácticamente en la educación al paciente, en evitar o controlar el dolor así como a la infección presente. El contemplar llevar a cabo una terapia no quirúrgica y quirúrgica debe centrarse en la decisión del paciente y las necesidades individuales que éste tenga, en donde debe considerarse la morbilidad si se realiza un procedimiento quirúrgico mayor, la relación riesgo-beneficio, y el realizar un buen cuidado de la lesión para prevenir una infección y no se propague la enfermedad, en donde se busca mantener en su mayoría la integridad maxilar o mandibular ya que la reconstrucción de estas zonas con OMB es un reto grande para los especialistas.²⁸

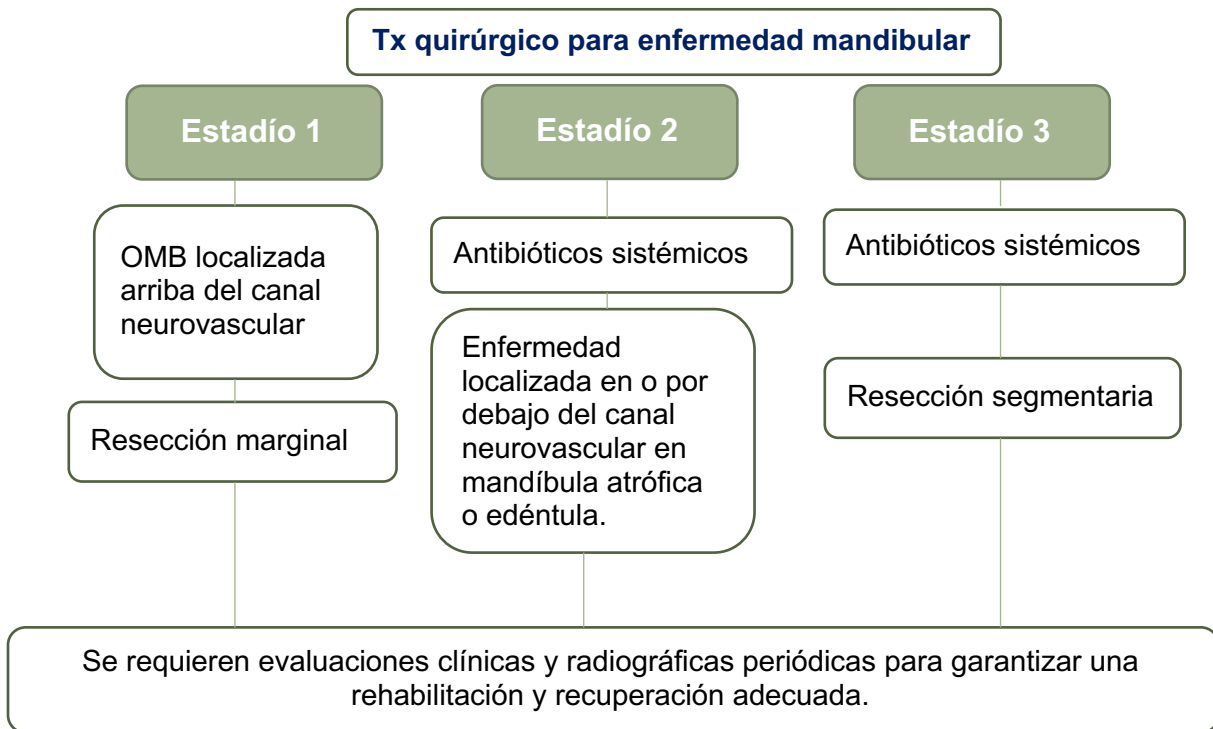
A continuación se muestra un esquema en su traducción del inglés del artículo *“American Association of Oral and Maxillofacial Surgeon’s Position Paper on Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw-2022 Update”* en donde se muestra con más claridad los pasos recomendados a seguir por estadios en una terapia no operatoria o quirúrgica.



Ruggiero SL, Dodson TB, Agbaloo T, Carlson ER, Ward BB, Kademani D. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeon's Position Paper on Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw-2022 Update. J Oral Maxillofac Surg. 2022; 80(5): 1-24.

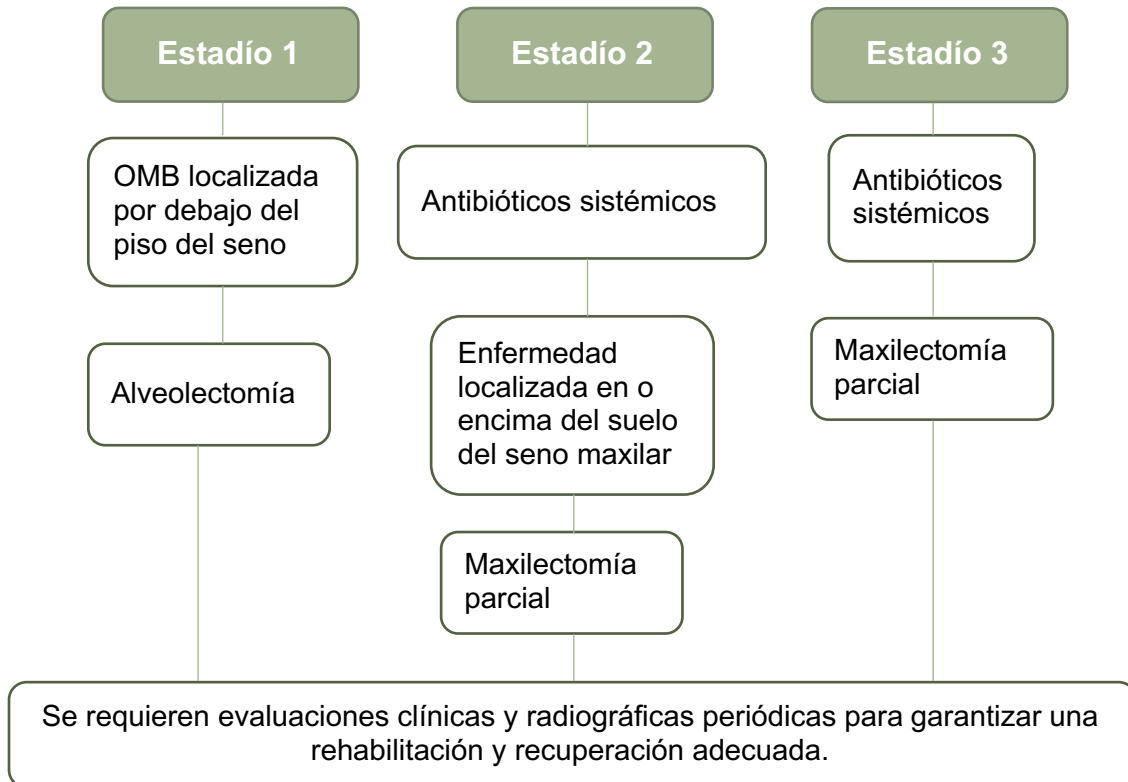
En la **terapia operatoria o quirúrgica** incluimos tanto la del maxilar como la mandibular, la cual se elije como tratamiento en un intento de reducir la progresión de la enfermedad en una intervención temprana lo que puede resultar beneficioso para buenos resultados y la salud del paciente. La resección marginal o segmentaria de la mandíbula (mandibulectomía) y la maxilectomía parcial son los métodos más efectivos para esta condición, esta opción de tratamiento también puede aplicarse en todos los estadíos de OMB. Pero en los pacientes fisiológicamente comprometidos como aquellos con una enfermedad metastásica avanzada pueden no responder favorablemente a este tipo de procedimientos y ocasionalmente pueden desarrollar una enfermedad refractaria.

De igual forma, en los siguientes esquemas podemos observar los pasos a elegir en un tratamiento quirúrgico para la condición mandibular y maxilar:



Ruggiero SL, Dodson TB, Agbaloo T, Carlson ER, Ward BB, Kademani D. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeon's Position Paper on Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw-2022 Update. J Oral Maxillofac Surg. 2022; 80(5): 1-24.

Tx quirúrgico para enfermedad maxilar



Ruggiero SL, Dodson TB, Agbaloo T, Carlson ER, Ward BB, Kademani D. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeon's Position Paper on Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw-2022 Update. J Oral Maxillofac Surg. 2022; 80(5): 1-24.

Una vez realizados los procedimientos quirúrgicos necesarios se debe tener un seguimiento clínico del paciente debido a la reincidencia que puede presentar la osteonecrosis. Se recomiendan seis meses de seguimiento clínico para monitorear la situación del paciente y mínimo durante un año realizar exámenes radiológicos como TC, en periodos de seis meses para una correcta valoración de los resultados obtenidos después de la terapia operatoria.³⁴

Es importante mencionar que aunque la mejor opción de tratamiento son las ya mencionadas, existen otras opciones complementarias que pueden utilizarse, en las cuales incluimos: *Oxígeno hiperbarico (HBO)*, tiene efecto

curativo atribuido al aumento de las concentraciones de oxígeno en el lugar de la necrosis, *Terapia de láser de bajo nivel (Low-level laser therapy LLLT)* la cual induce a un mejoramiento en la vascularización de las membranas mucosas, en la regeneración del tejido óseo y en la reducción del síntoma del dolor, de igual forma se considera el *concentrado de plaquetas* lo cual promueve un aumento en la vascularización, *Ozonoterapia Médica (Medical ozone therapy MOT)* que provoca una estimulación inmunológica y vasculogénica y por último la *hormona Teriparatida*, que induce a procesos de formación de hueso.³⁴

La opción de elegir un tratamiento quirúrgico ha demostrado el mantenimiento de la cobertura de la mucosa, una mejor calidad de vida para el paciente y el poder reanudar la terapia de bisfosfonatos u otros medicamentos antirresortivos en todas los estadios de esta condición.²⁸



Fig. 20 Remoción de hueso necrótico alveolar.

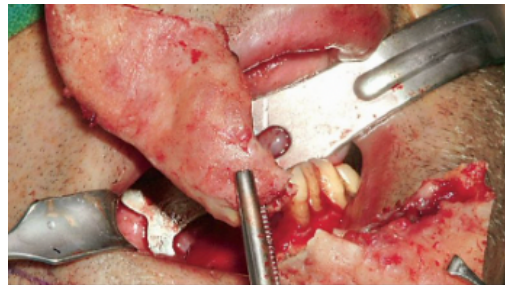


Fig. 21 Hueso necrótico con fracturas en cirugía de resección marginal.

Marx RE. Risks, Prevention, and Management of Oral Bisphosphonate–Induced Osteonecrosis. En: Bywaters LC, Huffman L, editor. Oral and intravenous bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws : history, etiology, prevention, and treatment. 2nd ed. 4350 Chandler Drive: Quintessence Publishing Co Inc; 2011. p. 208-259.



Fig. 22 Zona cicatrizada después de la cirugía de resección marginal.

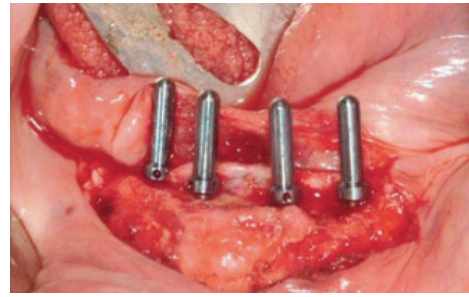


Fig.23 Implantes en el maxilar después de cirugía en hueso regenerado.

Marx RE. Risks, Prevention, and Management of Oral Bisphosphonate–Induced Osteonecrosis. En: Bywaters LC, Huffman L, editor. Oral and intravenous bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws : history, etiology, prevention, and treatment. 2nd ed. 4350 Chandler Drive: Quintessence Publishing Co Inc; 2011. p. 208-259.

CAPÍTULO V: MANEJO ENDODÓNCICO EN PACIENTES CON TERAPIA DE BISFOSFONATOS

5.1 Historia clínica

El primer paso a considerar antes de atender a cualquier paciente y en estos casos específicamente con una terapia de bisfosfonatos, es la realización de una correcta y completa historia clínica, la cual será nuestro respaldo médico y legal en caso de alguna complicación o efecto adverso que pueda suceder durante el tratamiento de conductos, en donde la obtención de un diagnóstico certero sobre la patología pulpar o periapical que se presente será de suma importancia, de igual forma es relevante obtener la información del paciente quien nos indicará antecedentes médicos, ingesta de medicamentos, entre otros datos; recalcando en este caso los bisfosfonatos, en donde nos interesa estar informados sobre el tiempo, dosis, vía de administración, etc, que ha consumido el fármaco, lo cual nos permitirá llevar a cabo un plan de tratamiento adecuado a sus necesidades sin incrementar el riesgo de

desarrollar osteonecrosis por la ingesta de bisfosfonatos combinado con algún mal manejo del procedimiento en el tratamiento de conductos.

Ésta se divide en varias secciones:

-Datos personales: En este apartado mediante la anamnesis le pediremos al paciente que nos brinde su nombre completo, sexo, edad, fecha de la consulta, dirección, ocupación y teléfonos en donde podamos localizarlo.

-Ficha médica: Registraremos datos a través de un interrogatorio directo como el motivo de la consulta, antecedentes médicos personales para saber si el paciente ha sido tratado por su médico en los últimos 5 años, si padece o ha padecido alguna enfermedad seria o crónica, si toma algún medicamento y la frecuencia o tiempo que tiene ingiriéndolo, registramos de igual forma alergias, si el paciente ha tenido algún sangrado excesivo en alguna intervención quirúrgica, si existe o no embarazo y finalmente si ha tenido alguna experiencia desfavorable con algún odontólogo previamente.

-Ficha endodóncica: Después de la anamnesis seguimos con la exploración clínica en donde empezaremos a evaluar la situación bucal de nuestro paciente. Considero importante remarcar que cada odontólogo o departamento de endodoncia decide cómo estructurar su historia clínica siguiendo la bibliografía correcta pudiendo haber variaciones, en este caso tomaré como referencia la historia clínica de la Facultad de Odontología de la Universidad Nacional Autónoma de México realizada por el Departamento de Endodoncia.

En esta ficha endodóncica tendremos que registrar en primera instancia el diente o dientes afectados para seguir con el interrogatorio en donde le pediremos al paciente que describa el *dolor percibido*, indicando si es referido, localizado, fugaz, persistente o espontáneo.

En los *antecedentes* marcaremos si es por caries, abrasión, traumatismo o existe otra causa.

En la parte de *obturaciones* debemos indicar si existe alguna resina, amalgama, corona, incrustación u otro material en el diente a tratar.

Sobre el *estímulo* que nos indique el paciente que percibe más molestia o dolor indicaremos si es por frío, calor, dulce, ácido, a la masticación u otro factor.

Una vez realizado el interrogatorio, mediante la **exploración clínica** registraremos:

-*Tipo de lesión*: Física, química o bacteriana.

-*Exposición pulpar*: Si está presente o ausente y la causa, ya sea por caries, fractura u otro factor.

-*Inflamación*: Si existe o no, si es intraoral, extraoral, hay presencia de fístula o nódulos, y si es blanda o endurecida.

En las **pruebas de sensibilidad pulpar** identificamos:

-*Prueba térmica al frío*: En donde se estimulan las terminaciones de las fibras A- δ con la aplicación de cloruro de etilo (-26,2°C). Marcamos si es positiva o negativa, localizada, fugaz, referida, persistente y si decrece o incrementa. Al igual que el diente testigo y si éste fue positivo o negativo a la prueba. Según el grado de inflamación la respuesta al frío puede ocasionar un dolor que permanezca durante un tiempo prolongado u obtener una respuesta escasa, de acuerdo a estos parámetros determinaremos el estado de la pulpa.³⁵

-*Prueba térmica al calor*: Esta prueba no se usa de forma rutinaria ya que la prueba al frío es la más eficaz, pero es útil en aquellos casos en donde el síntoma que más predomina es el dolor al calor. De igual forma indicamos si la prueba fue positiva o negativa, localizada, fugaz, referida, persistente, si incrementa o decrece, así como el diente testigo.³⁵

-Prueba eléctrica: Se realiza mediante un pulpómetro en donde el paciente va identificar si tiene sensación de “hormigueo” o no por la intensidad de la corriente aplicada. En la historia clínica marcamos el diente problema y su lectura, así como del diente testigo.

Dentro de las **pruebas periodontales** realizamos:

-Percusiones: Si presenta dolor a la percusión vertical u horizontal o no, al igual que el diente testigo.

-Palpación periapical: Presencia de dolor o no y el diente testigo.

-Sondeo periodontal: Profundidad de la bolsa periodontal, anotar los milímetros y en qué cara del diente se realizó. Al igual con el diente testigo.

-Movilidad dental: Negativa o presencia de primer, segundo y tercer grado. De igual forma con el diente testigo.

En los **hallazgos radiográficos:**

Mediante las radiografías necesarias registraremos:

-Hallazgos en la cámara pulpar: Si es normal, estrecha, calcificada, si existe fractura, perforación, resorción interna o externa, obstrucción y tratamiento previo.

-Hallazgos en los conductos: Si son normales, estrechos, calcificados, si existe fractura, perforación, resorción interna o externa, si tienen desarrollo incompleto, obstrucción y tratamiento previo.

-Hallazgos en el periodonto apical: Si es normal o engrosado, si presenta resorción apical, lesión apical presente o ausente y si es así el diámetro en milímetros junto con una pequeña descripción.

En seguida marcamos el número de conductos y su nemotécnia.

En la sección de **diagnóstico** recabando los datos anteriores debemos determinar cuidadosamente:

-Diagnóstico pulpar: Si es una pulpa sana, si se trata de una pulpitis reversible o irreversible, necrosis pulpar, pulpitis hiperplásica o es un diente despulpado.

-Diagnóstico periapical: Si consta de un periápice sano, presencia de periodontitis aguda o crónica, absceso periapical agudo, absceso fénix, supurativa o quiste periapical.

Una vez realizado el diagnóstico correctamente, se decide el **tratamiento** el cual puede ser una necropulpectomía o biopulpectomía.

Al final de todo tratamiento tenemos que tomar una radiografía final lo cual nos indicará si el procedimiento está completo y bien realizado. Así como anotar con claridad y precisión en las notas de evolución todo lo que se realizó en las consultas a las que asistió el paciente.

Por último es importante darle a firmar un apartado de **consentimiento informado** al paciente en donde se le mencionará los riesgos y consecuencias de llevar a cabo un tratamiento de conductos mientras se está en una terapia de bisfosfonatos.

5.2 Indicaciones y contraindicaciones

Es de importancia mencionar que existen algunos **parámetros clínicos** que debemos tener en cuenta, como lo que causa la necrosis pulpar en los casos de pacientes que toman o han tomado bisfosfonatos, la cual tiene la capacidad de extenderse hacia los tejidos periradiculares a través del foramen apical, lo que provoca un aumento de la actividad osteoclástica y resorción ósea, en donde es muy probable que los bisfosfonatos interfieran en la cicatrización de las lesiones apicales posterior al tratamiento de

conductos.³⁷ Así como este ejemplo, hay varias complicaciones o restricciones que pueden desarrollarse; el objetivo es tener un buen pronóstico y éxito del tratamiento de conductos en pacientes con este tipo de terapia, aunque aún hace falta información más exacta sobre las implicaciones en endodoncia con respecto a la OMB y la ingesta de estos fármacos, es de suma importancia considerar las indicaciones y contraindicaciones antes de realizar cualquier procedimiento.

En las **indicaciones o consideraciones** podemos encontrar que:

- De acuerdo a la “*American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*” (AAOMS) en su más reciente artículo del 2022 de la revista *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, indican que se puede realizar un tratamiento de conductos en pacientes que ingieran bisfosfonatos, en los dientes no restaurables mediante la eliminación de la corona y el tratamiento endodóncico de las raíces que quedan (tercio medio y apical).³⁶
- Uso de anestésicos sin vasoconstrictor durante el tratamiento de conductos, porque el vasoconstrictor disminuye el calibre de los vasos sanguíneos originando una alteración en la vascularización de los tejidos provocando una acción antiangiogénica, lo cual puede causar osteonecrosis por la falta del flujo sanguíneo.³⁷
- Profilaxis antimicrobiana (ej. Amoxicilina con ácido clavulánico 875mg/125 cada 12 hrs) en procedimientos que causen daño al tejido óseo, en el caso extremo que se requiera cirugía endodóncica en dientes con necrosis pulpar y pacientes bajo terapia con bisfosfonatos intravenosos y orales por más de 3 años.³⁷

- Cualquier procedimiento odontológico y quirúrgico debe ser finalizado con 3 meses de anticipación al inicio del tratamiento con estos fármacos por lo que siempre se requiere de una comunicación directa entre el odontólogo y el médico tratante para que se pueda decidir si el tratamiento dental puede llevarse a cabo o no, si se suspende el uso de bisfosfonatos o no y finalmente si se debe postergar el reinicio de la terapia antirresortiva después del tratamiento de conductos.³⁸
- Considerar que para cada paciente debe elegirse un procedimiento endodóncico individualizado y específico de acuerdo al tratamiento con bisfosfonatos que reciba el paciente; la vía de administración, el tipo de bisfosfonato (en donde los de mayor riesgo son los de tercera generación ya que contienen más nitrógeno en su estructura, son más potentes y normalmente se administran por vía intravenosa, lo cual aumenta el riesgo de OMB a comparación de los otros bisfosfonatos), duración de la terapia, la dosis acumulada, así como las enfermedades sistémicas y bucales adyacentes que puedan influir.³⁸
- Uso de enjuagues bucales como auxiliares en la reducción bacteriana y asepsia quirúrgica con clorhexidina al 0.12% antes del tratamiento endodóncico.³⁷

Finalmente, como en todos los procedimientos dentales, un factor importante a considerar y que nos ayudará a tener un buen pronóstico es el prevenir desde un inicio la enfermedad dental con buena higiene bucal, control y remoción de caries a tiempo seguidas de un buen control y manejo por parte del odontólogo al realizar este tipo de procedimientos, tratando de ser lo más conservadores y cuidadosos posible.

En las **contraindicaciones** podemos encontrar:

- Sobreinstrumentación y sobreobturaciones, para no causar irritación, infección y citotoxicidad en los tejidos periradiculares.³⁷
- Utilizar “clamps” o “grapas” de manera traumática causando riesgo de osteonecrosis durante su colocación, optar por grapas atraumáticas.³⁷
- Una preparación del conducto en donde haya extrusión de detritus (restos dentinarios y tejido pulpar al instrumentar) más allá del foramen apical, y no se utilicen previamente antibióticos profilácticos, ya que es inevitable que no suceda en la mayoría de las instrumentaciones pero si se hace de manera excesiva puede ser un riesgo para la OMB.³⁷
- Evitar en la medida de lo posible las extracciones dentales y colocaciones de implantes, así como cirugías periodontales y en casos cirugías radiculares, particularmente en pacientes con terapia de bisfosfonatos intravenosos, se prefiere un tratamiento de conductos.³⁹
- Si el paciente se clasifica con un nivel de tabaquismo severo, ya que es un factor de riesgo que afecta indirectamente en el tratamiento de conductos con pacientes que reciben esta terapia, por los efectos locales y sistémicos que puede causar en la cicatrización de heridas llevando al fracaso del tratamiento.³⁹
- Si existe periodontitis apical o alguna lesión que vaya a incrementar el riesgo a OMB, la opción de no llevar a cabo el tratamiento de conductos es inviable, pero se deben explicar los riesgos posibles al paciente.⁴⁰
- Para llevar a cabo cualquier procedimiento endodóncico consultar con el médico tratante de la terapia de bisfosfonatos para saber la condición del paciente.

5.3 Tratamiento

El éxito del tratamiento de conductos en los pacientes con terapia de bisfosfonatos se definirá en gran parte por el correcto y conservador manejo del procedimiento por parte del odontólogo.

Dividiremos el tratamiento en distintos pasos al igual que se realizaría en cualquier otro tratamiento de conductos pero teniendo observaciones específicas para esta condición.

-Diagnóstico y plan de tratamiento: Una vez realizada la historia clínica completa, se hayan hecho las consideraciones indispensables junto con el médico tratante de la condición del paciente, se plantea el plan de tratamiento necesario para dar inicio a éste. En cuanto al número de sesiones, el objetivo es realizarla en una sola cita pero depende de varios factores; si pueden encontrarse todos los conductos o no, si existe necrosis pulpar, el tratamiento en varias sesiones con el uso de hidróxido de calcio como medicamento intraconducto puede acelerar la curación para mejorar los resultados en la próxima cita.⁴¹

-Antes de comenzar tratamiento: Un enjuague bucal por un minuto con clorhexidina previo al inicio del tratamiento disminuiría la carga bacteriana de la cavidad oral.⁴²

-Anestesia: Aplicar una técnica de anestesia infiltrativa o troncular atraumática con un anestésico sin vasoconstrictor.⁴¹

-Aislamiento: Siempre es requerido un aislamiento absoluto con dique de hule. Se debe tener cuidado excesivo para evitar cualquier daño a los tejidos gingivales durante la colocación de la grapa y dique. Se recomienda utilizar

grapas atraumáticas, o el uso de cuñas y wedjets para darle estabilidad al dique.



Fig. 24 Aislamiento absoluto con grapa atraumática

Guinovart J. Aislamiento absoluto y aislamiento relativo. [Internet] Catalunya: 2022. [Consultado 8 Abril 2023]. Disponible en: <https://oralview.org/aislamiento/>



Fig. 25 Aislamiento absoluto con cuña.

Guinovart J. Aislamiento absoluto y aislamiento relativo. [Internet] Catalunya: 2022. [Consultado 8 Abril 2023]. Disponible en: <https://oralview.org/aislamiento/>

-Acceso, preparación y limpieza del conducto: De acuerdo al diente se opta por hacer un acceso más conservador o de mayor amplitud, normalmente utilizamos una fresa de bola #4 para este paso. Una vez localizados los conductos, lavar y no extruir irrigante de NaOCl, lo que nos ayudará a neutralizar la cavidad.³⁸ Ya que se elige la técnica de instrumentación adecuada, debemos cuidar la longitud de trabajo para no ir más allá del ápice hacia los tejidos periodontales, controlando y previniendo el que se desarrolle una rinfeción, tomar radiografía de longitud de trabajo.³⁶ De igual forma considerar en la conductometría trabajar a una longitud de trabajo validada con un localizador de foramen, y así evitar tanto una sobreinstrumentación como sobreirrigación.

-Medicación intraconducto: Si se requiere de ésta y se seguirá el tratamiento en una próxima cita, es la única sustancia que podremos utilizar ya que tiene efectos antimicrobianos, inhibe la proliferación bacteriana entre sesiones y puede reducir la inflamación perirradicular.⁴¹

-Obturación: No hay una técnica que nos indique que será más favorable que otra, dependiendo del diente, el odontólogo decidirá la técnica más conveniente. Una vez elegida, hacemos la irrigación final que consiste de una irrigación manual con 2 mL de NaOCl sin diluir, después irrigamos con ácido Etilendiaminotetraacético (EDTA) al 17 % durante un minuto como acondicionamiento final del conducto, se lava también con solución fisiológica y por último se irriga nuevamente con NaOCl al 5.25% pero activándolo ultrasónicamente.³⁸ Una vez limpio y listo el conducto se comienza a obturar, cuidando que no haya una sobreobturación, como ya antes mencionamos, esto puede poner en peligro la efectividad del tratamiento, provocando irritación y citotoxicidad alrededor de los tejidos, para esto tendremos que sacar una radiografía de prueba de conometría para asegurarnos que estemos a la longitud de trabajo correcta.⁴²

Por último se toma una radiografía final para verificar que el tratamiento esté bien realizado.

-Restauración del diente: Es importante contemplar en restaurar el diente tratado endodóncicamente lo antes posible ya que si no se realiza el procedimiento necesario para rehabilitarlo ya sea con una corona, resina o el material indicado, puede llegar a fracasar el tratamiento de conductos.

-Control del tratamiento: Se debe mantener en observación constante y asistir a citas de control para que mediante la exploración clínica y radiográfica podamos confirmar si el paciente ha desarrollado algún síntoma de osteonecrosis o fue un tratamiento exitoso sin complicaciones.

Cirugía periapical

Hay algunos casos específicos de urgencia en donde el tratamiento de conductos no es suficiente y se opta como último recurso por un tratamiento de **cirugía periapical**. Algunas de estas causas son la presencia de instrumentos rotos dentro del conducto radicular, perforación de la raíz, patología periapical persistente, sobreobtención y sobreinstrumentación excesiva así como peligro de presentar alguna fractura dentaria.³⁹

Este tipo de tratamiento se elige con la justificación de que en cada caso, la eliminación de la causa de la infección y las complicaciones que pueden resultar de una infección no tratada superan el riesgo de una osteonecrosis inducida por bisfosfonatos orales o intravenosos, así que es preferible someterse al procedimiento en lugar de permitir que la infección y el dolor persistan, para que no se desencadenen problemas mayores en el paciente comprometiendo su salud. Para realizar este tipo de procedimiento en primera instancia se le debe informar al paciente el gran riesgo que tiene de desarrollar osteonecrosis con hueso expuesto, el cual probablemente no se curará y se le debe pedir que autorice su consentimiento informado para los procedimientos.²⁹

El protocolo especial a seguir en este procedimiento comienza con una *terapia pre-operatoria* que consiste en: Emplear profilaxis antibiótica con un antibiótico de amplio espectro (se elegirá de acuerdo a las condiciones sistémicas que cada paciente presente) tres días antes y tres días después de la cirugía. Solicitar prueba de laboratorio de la proteína C-telopéptido (CTX), el cual es el marcador bioquímico de remodelado óseo más utilizado y de acuerdo a los niveles que se obtengan podremos determinar el riesgo de OMB en pacientes con la terapia de bisfosfonatos, en donde +100pg/mL representa un riesgo bajo, de 100 a 150pg/mL es moderado y -100 es de alto riesgo.¹⁶

Uso de enjuagues con clorhexidina al 0.12% una semana antes y una después del procedimiento quirúrgico. Así como suspender la ingesta de los bisfosfonatos tres meses antes de la cirugía y retomar la terapia 3 meses después de ésta siempre y cuando la condición sistémica del paciente lo permita.¹⁶

Durante el procedimiento quirúrgico se debe considerar llevarlo a cabo de la forma menos traumática e invasiva posible, evitando la desperiostización excesiva, una incisión ideal y evitar el uso de motores quirúrgicos para la remoción de hueso por el calor que éstos producen.¹⁶

Finalmente en la *terapia post-operatoria* se indica de igual forma seguir con la profilaxis antibiótica, con los enjuagues de clorhexidina así como un control clínico y radiográfico cada semana, después mensual y trimestral para asegurarnos del estado del paciente verificando que no haya desarrollado una osteonecrosis de la zona, en caso de que si sucediera debemos educar al paciente con una buena higiene oral, tener un control del dolor y de la infección secundaria así como la prevención de una extensión de las lesiones provocando necrosis en otras áreas.¹⁶

CONCLUSIONES

Existen varios medicamentos antirresortivos dentro de los cuales encontramos los bisfosfonatos, uno de lo más utilizados para condiciones óseas como la osteoporosis y metástasis ósea, entre otras afecciones óseas. Estos fármacos derivan una serie de características particulares como desde su método de acción, las propiedades positivas que tienen en varias condiciones y que al mismo tiempo pueden desencadenar una serie de efectos adversos que por lo general no llegamos a conocer con profundidad en la práctica odontológica diaria. Entre las afecciones más comunes por la ingesta prolongada o no de bisfosfonatos encontramos la osteonecrosis de los maxilares, en donde observamos de igual forma una serie de características importantes a considerar para los tratamientos de conductos una vez que se presenta.

Es de suma importancia informarnos sobre estos fármacos y sus generalidades que los componen así como los efectos secundarios que se pueden desarrollar, es por eso que podemos seguir e investigar siempre que sea necesario las recomendaciones de asociaciones de investigadores tan importantes como la *“American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons”* quienes publican cada cierto tiempo artículos actualizados con información al respecto de este tema de vanguardia. De acuerdo a los estadíos planteados por esta asociación podemos prevenir o reducir el riesgo en varios casos que se desarrolle una osteonecrosis de los maxilares asociada con el uso de bisfosfonatos.

Hay que tener en cuenta que la acción principal de los bisfosfonatos sobre el hueso es la de inhibir la resorción ósea, con el objetivo de detener la pérdida de masa ósea por la condición que el paciente presente, lo que a su vez nos va a involucrar en otros procesos fisiológicos del organismo y del hueso en donde no se lleven a cabo las funciones como normalmente se harían.

Hay que tener comunicación con el médico tratante para informar del procedimiento que llevaremos a cabo y de las recomendaciones que se nos tenga que dar por parte de éste.

En endodoncia nos será útil reconocer estas alteraciones para poder llevar a cabo un exitoso tratamiento de conductos, o en su defecto reducir el riesgo de causar una osteonecrosis por un mal manejo del paciente, en donde tendremos que poner atención desde el interrogatorio en la historia clínica como en las exploraciones radiográficas y clínicas, siempre contemplando una comunicación cercana con el médico tratante que recete los bisfosfonatos, para así determinar en qué casos de extrema urgencia se podría intervenir quirúrgicamente ya que se opta en la mayoría de las veces por realizar un tratamiento de conductos conservador a tener que realizar alguna cirugía o extracción dental ya que esto nos incrementa mucho más el riesgo de causarle OMB al paciente.

Por último, es importante mencionar que en la actualidad se presentan cada vez más casos de pacientes que viven día a día o durante muchos años con una terapia de bisfosfonatos, considerando que éstos pueden quedar almacenados en el hueso durante varios años, y pueden, o no, dependiendo de los factores que se presenten en cada caso, desarrollar osteonecrosis de los maxilares, en donde muchas veces se requerirá de un tratamiento de conductos antes o después de esta terapia.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Russell RGG. Bisphosphonates: The first 40 years. Elsevier [Internet]. 2011. [Consultado 6 Febrero 2023]; 49(1): p. 2-19. Disponible en: <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S8756328211009690?token=4CD5681B5DCB94915093ACBF2CCBD176D69505226F15FBA00DDF21F1E4D1F04C1FE80C9B370703AD1464FB535521E8FC&originRegion=us-east-1&originCreation=20230323223653>
2. Francis MD, Valent DJ. Historical perspectives on the clinical development of bisphosphonates in the treatment of bone diseases. J Musculoskelet Neuronal Interact [Internet]. 2006. [Consultado 6 Febrero 2023]; 7(1): p. 2-8. Disponible en: <https://www.ismni.org/jmni/pdf/27/03FRANCIS.pdf>
3. García G, Sagüillo K, Almeida F, Núñez J, Picón M. Fibrodisplasia osificante progresiva. El papel del cirujano oral y maxilofacial. Experiencia en 2 casos. Rev Esp Cir Oral Maxilofac. [Internet]. 2014. [Consultado 8 Febrero 2023]; 36(2): p. 73-77. Disponible en: https://scielo.isciii.es/pdf/maxi/v36n2/caso_clinico2.pdf
4. Ibieta BR, Mohar A, Lara FU, Rueda AC, Reynoso N. Los bisfosfonatos a través de la historia. J Cancerol 2018; 5:49-57. Sitio de internet, hallado en: http://www.journalofcancerology.com/pdf/jcancer_2018_02_049-057.pdf
5. Marx RE. Description and History of Bisphosphonate-Induced Osteonecrosis of the Jaws. En: Bywaters LC, Huffman L, editor. Oral and intravenous bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws : history, etiology, prevention, and treatment. 2nd ed. 4350 Chandler Drive: Quintessence Publishing Co Inc; 2011. p. 17-35.

6. Dearden WF, Eng. MRCS, Lond. LRCP, Vic. DPH. Fragilitas Ossium Amongst workers in Lucifer Match Factories. Br Med J. 1899;2:270-271. Sitio de internet, hallado en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2412094/pdf/brmedj08622-0010b.pdf>
7. Ríos HF, Bashutski JD, Giannobile WV. Hueso como órgano vital. En: Lang NK, Lindhe J, director. Periodontología Clínica e Implantología Odontológica. 6ª edición. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana; 2017. p. 48-64.
8. Bellido T, Plotkin LI, Bruzzaniti A. Bone Cells. En: Burr DB, Allen MR, editor. Basic and Applied Bone Biology. Second Edition. Elsevier; 2019. p.37-55.
9. Ponce B. Tejido óseo. En: Ponce B, director. Histología Básica. Fundamentos de biología celular y del desarrollo humano. México: Editorial Médica Panamericana; 2015. p. 297-319.
10. Junqueira LC, Carneiro J. Tejido óseo. En: Junqueira LC, Carneiro J, editor. Histología básica. 6ª edición. España: Elsevier Masson; 2005. p. 136-153.
11. Burr DB. Bone Morphology and Organization. En: Burr DB, Allen MR, editor. Basic and Applied Bone Biology. Second Edition. Elsevier; 2019. p. 3-25.
12. Latarjet M, Ruiz A. Huesos de la cara. En: Pró EA, director. Anatomía Humana. 5ª edición. Buenos Aires: Médica Panamericana; 2019. p. 84-92.
13. Drake RL, Vogl AW, Mitchell AWM. Cabeza y cuello. En: Elizondo RE, director. Gray. Anatomía para estudiantes. Cuarta Edición. España: Elsevier España; 2020. p. 857- 1159.

14. Allen MR, Burr DB. Bone Growth, Modeling, and Remodeling. En: Allen MR, Burr DB, editor. Basic and Applied Bone Biology. Second Edition. Elsevier; 2019. p. 85-100.
15. Levasseur R. Fisiología del tejido óseo. EMC [Internet]. 2019. [Consultado 21 Marzo 2023]; 52(2): p. 1-25. Disponible en: <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S1286935X19421308?token=CA078E2CCA077CE50CA6D3185087553B2A2DF535AD9A67DCCDE6C0F00EF8B7A95FB58FB62528253810E3CF7D2FBE0B3D&originRegion=us-east-1&originCreation=20230323212350>
16. Rivas C, Cedillo VM. Protocolo clínico de pacientes con historia de uso de bisfosfonatos. ADM. 2017; 74(5): 252-260.
17. Hawkins FG, Martínez G, Guadalix S. Farmacología del calcio y del hueso. En: Fernández PL, Moreno A, Leza JC, Lizasoain I, Moro MA, Portolés A., directores. Velázquez Farmacología Básica y Clínica. 19a edición. Ciudad de México; España: Editorial Médica Panamericana; 2017. p. 647- 656.
18. Cortés MC, Fernández R. Osteonecrosis de los maxilares: fisiopatología, diagnóstico y tratamiento. Rev. CES. [Internet]. 2016. [Consultado 23 Marzo 2023]; 29(2): 65-77. Disponible en: <http://www.scielo.org.co/pdf/ceso/v29n2/v29n2a08.pdf>
19. Rang HP, Ritter JM, Flower RJ, Henderson G. Metabolismo óseo. En: Rang HP, Ritter JM, Flower RJ, Henderson G, editores. Rang y Dale Farmacología. 8a edición. España: Elsevier España; 2016. p. 439-447.
20. Nolin TD, Friedman PA. Fármacos que modifican la homeostasis de iones minerales y el recambio óseo. En: Brunton LL, editor. Goodman & Gilman. Las bases farmacológicas de la Terapéutica. 13ª edición. México: McGraw-Hill Interamericana; 2019. p. 887- 906.
21. Marx RE. Modes of action and Pharmacokinetics of the Bisphosphonate Family. En: Bywaters LC, Huffman L, editor. Oral and

intravenous bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws : history, etiology, prevention, and treatment. 2nd ed. 4350 Chandler Drive: Quintessence Publishing Co Inc; 2011. p. 41-69.

22. Marx RE. Medical Indications for Bisphosphonates. En: Bywaters LC, Huffman L, editor. Oral and intravenous bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws : history, etiology, prevention, and treatment. 2nd ed. 4350 Chandler Drive: Quintessence Publishing Co Inc; 2011. p. 70-108.

23. Walker MD, Shane E. Hypercalcemia; a review. JAMA [Internet] 2022 [Consultado 28 Marzo 2023]; 328(16): 1624-1636. Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2797565>

24. Martínez A. Estudio experimental de Osteonecrosis producida por Bisfosfonatos Nitrogenados. [Internet]. Murcia: Martínez A.; 2010. [Consultado 28 Marzo 2023]. Disponible en: <https://www.tdx.cat/bitstream/handle/10803/31774/TAMC.pdf?sequence=1>

25. Ganesan K, Goyal A, Roane D. Bisphosphonate [Internet]. Treasure Island: StatPearls; 2023. [Consultado 28 Marzo 2023]. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470248/#_article-18343_s10

26. Ilyas Z, Camacho PM. Rare adverse effects of bisphosphonate therapy. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes. 2019; 26(6): 335-338.

27. Arboleya L, Alperi M, Alonso S. Adverse effects of bisphosphonates. Reumatol Clin [Internet] 2010 [Consultado 28 Marzo 2023]; 7(3): 189-197. Disponible en: <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S2173574311700399?token=4F59F0C8ED1B5C26D8C1C13DD93AB552A373DEEC7C2B12041ED202A45CBA1E3940B4C061CC270F8BD444B024BE744F73&originRegion=us-east-1&originCreation=20230330003002>

28. Ruggiero SL, Dodson TB, Agbaloo T, Carlson ER, Ward BB, Kademani D. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeon´s Position Paper on

Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw-2022 Update. *J Oral Maxillofac Surg.* 2022; 80(5): 1-24.

29. Marx RE. Risks, Prevention, and Management of Intravenous Bisphosphonate–Induced Osteonecrosis. En: Bywaters LC, Huffman L, editor. *Oral and intravenous bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws : history, etiology, prevention, and treatment.* 2nd ed. 4350 Chandler Drive: Quintessence Publishing Co Inc; 2011. p. 135-203.

30. Singh M, Gonegandla GS. Bisphosphonate-Induced Osteonecrosis of the Jaws (BIONJ). *J. Maxillofac. Oral Surg* [Internet] 2020 [Consultado 30 Marzo 2023]; 19(2): 162-167. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7176749/pdf/12663_2019_Article_1211.pdf

31. Rasmusson L, Abtahi J. Bisphosphonate Associated Osteonecrosis of the Jaw: An Update on Pathophysiology, Risk Factors, and Treatment. *International Journal of Dentistry* [Internet] 2014 [Consultado 3 Abril 2023]; 2014 (471035): 1-9. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4164242/pdf/IJD2014-471035.pdf>

32. Marx RE. Risks, Prevention, and Management of Oral Bisphosphonate–Induced Osteonecrosis. En: Bywaters LC, Huffman L, editor. *Oral and intravenous bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws : history, etiology, prevention, and treatment.* 2nd ed. 4350 Chandler Drive: Quintessence Publishing Co Inc; 2011. p. 208-259.

33. Jaimes M, Chavez Netto HDM, Olate S, Chaves MMGA, Barbosa AJR. Bifosfonatos y Osteonecrosis de los Maxilares. Consideraciones Sobre su Tratamiento. *Int. J. Morphol* [Internet] 2008 [Consultado 4 Abril 2023]; 26(3): 681-688. Disponible en: <https://www.scielo.cl/pdf/ijmorphol/v26n3/art28.pdf>

34. Ortenzi C. Una revisión de Trabajo de fin de Grado. Necrosis Mandibular Asociada al Tratamiento con Bisfosfonatos: Mecanismos implicados, Factores de Riesgo y Medidas de Prevención de la Universidad Europea. [Internet]. Madrid; 2021. Disponible en: <https://titula.universidadeuropea.com/bitstream/handle/20.500.12880/567/102.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
35. Canalda C. Diagnóstico clínico. En: Canalda C, Brau E, directores. Endodoncia: técnicas clínicas y bases científicas. 4ta edición. España: Elsevier España; 2019. p. 83-90.
36. Rojas C, Rivera C, Villanueva J, Yanine N. Manejo endodóntico en pacientes con riesgo de osteonecrosis asociada a bifosfonatos. Scoping review. Rev Clin Periodoncia Implantol Rehabil Oral [Internet] 2015 [Consultado 5 de Abril 2023]; 8(2): 176-181. Disponible en: <https://www.redalyc.org/pdf/3310/331042276014.pdf>
37. Rajchenberg J, Fernández D. Osteonecrosis de los maxilares asociada a bifosfonatos y su relación con la terapéutica endodóntica: Una revisión. Acta Odontológica Venezolana [Internet] 2021 [Consultado 5 Abril 2023]; 59(1). Disponible en: <https://www.actaodontologica.com/ediciones/2021/1/art-7/#>
38. Vega MT, Velázquez U, García HE, Jiménez BI, Guadarrama SC. Manejo endodóntico y quirúrgico de paciente con riesgo a osteonecrosis avascular inducida por bifosfonatos: Reporte de un caso clínico [Internet]. En: Medina CE, Casanova JF, Casanova JA, Sougall RJ, Robles NL, Casanova AJ, editores. Mis Casos Clínicos: Especialidades Odontológicas. 1ª edición. Campeche: ISBN; 2022. 25-34. Disponible en: <http://ri.uaemex.mx/bitstream/handle/20.500.11799/137404/01%20Casos%20Cli%20nicos%20Esp-Odon%20978-607-8444-93-9.pdf?sequence=1#page=32>

39. Le T, Shah A, Blicher B, Lin J. Consideraciones para el plan de tratamiento de dientes comprometidos y endodónticamente involucrados. En: Rafael AJ, director. Endodoncia: Ciencia y tecnología- Tomo 3: Manoel Eduardo de Lima Machado. Edición Año 2016. C.A: AMOLCA; 2016. p. 1041-1054.
40. Hargreaves KM, Berman LH. Cirugía perirradicular. En: Rotstein I, editor. Cohen Vías de la Pulpa. 11a edición. Barcelona: Elsevier España; 2016. p. 387-446.
41. Walton RE. Endodoncia geriátrica. En: Torabinejad M, Walton RE, directores. Endodoncia: Principios y práctica. 4ª edición. España: Elsevier; 2010. p. 405-418.
42. Moizadeh AT, Shemesh H, Neiryck NAM, Aubert C, Wesselink PR. Bisphosphonates and their clinical implications in endodontic therapy. Int Endod J. [Internet] 20123 [Consultado 7 Abril 2023]; 46(5): 391-398. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/iej.12018>

IMÁGENES

Fig.1 : Los bisfosfonatos a través de la historia

http://www.journalofcancerology.com/pdf/jcancer_2018_02_049-057.pdf

Fig. 2 Marx RE. Description and History of Bisphosphonate-Induced Osteonecrosis of the Jaws. En: Bywaters LC, Huffman L, editor. Oral and intravenous bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws : history, etiology, prevention, and treatment. 2nd ed. 4350 Chandler Drive: Quintessence Publishing Co Inc; 2011. p. 17-35.

Fig. 3 Dearden WF, Eng. MRCS, Lond. LRCP, Vic. DPH. Fragilitas Ossium Amongst workers in Lucifer Match Factories. Br Med J. 1899;2:270-271. Sitio de internet, hallado en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2412094/pdf/brmedi08622-0010b.pdf>

Fig.4 Atlas del Grupo Español de Citología Hematológica. Hallado en:

https://atlas.gechem.org/index.php?option=com_k2&view=item&id=1837:osteoblastos&lang=es

Fig. 5 Universidad Complutense Madrid. Web del Grado en Veterinaria.

Hallado en: <https://www.ucm.es/gradovet/>

Fig 6. Universidad Complutense Madrid. Web del Grado en Veterinaria.

Hallado en: <https://www.ucm.es/gradovet/>

Fig. 7 Saavedra J, Domínguez A. Texto Atlas de Histología, Biología celular y tisular. 2ed. McGraw Hill, 2014. [Internet]. [Consultado 10 marzo 2023]. Disponible en:

<https://accessmedicina.mhmedical.com/content.aspx?bookid=1506§ionid=98182518#1119202687>

Fig. 8 Junqueira LC, Carneiro J. Tejido Óseo. En: Editora Guanabara Koogan, S.A. Histología Básica, 10ª ed. Barcelona: Elsevier España; 2005. p. 136-153.

Fig 9. Latarjet M, Ruiz A. Huesos de la cara. En: Pró EA, director. Anatomía Humana. 5ª edición. Buenos Aires: Médica Panamericana; 2019. p. 84-92.

Fig. 10 Latarjet M, Ruiz A. Huesos de la cara. En: Pró EA, director. Anatomía Humana. 5ª edición. Buenos Aires: Médica Panamericana; 2019. p. 84-92.

Fig. 11 Levasseur R. Fisiología del tejido óseo. EMC [Internet]. 2019. [Consultado 21 Marzo 2023]; 52(2): p. 1-25. Disponible en: <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S1286935X19421308?token=CA078E2CCA077CE50CA6D3185087553B2A2DF535AD9A67DCCDE6C0F00EF8B7A95FB58FB62528253810E3CF7D2FBE0B3D&originRegion=us-east-1&originCreation=20230323212350>

Fig 12. Cortés MC, Fernández R. Osteonecrosis de los maxilares: fisiopatología, diagnóstico y tratamiento. Rev. CES. [Internet]. 2016. [Consultado 23 Marzo 2023]; 29(2): 65-77. Disponible en: <http://www.scielo.org.co/pdf/ceso/v29n2/v29n2a08.pdf>

Fig. 13 Leboff MS, Greenspan SL, Insogna KL, Lewiecki EM, Saag KG, Singer AJ, Siris ES. The clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis. Osteoporos Int [Internet] 2022 [Consultado 27 Marzo 2023]; 2022(33). 2049-2102. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9546973/pdf/198_2021_Article_5900.pdf

Fig.14 Cundy T. Paget's disease of bone. Metabolism Clinical and Experimental [Internet] 2017 [Consultado 27 Marzo 2023]; 80(2018). 5-14. Disponible en: <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S0026049517301828?token=78A1831FAAA6AC8A8651E125259BE64AF7CB7CF84A9579756B5CC2BDEEE743>

[CC9CE6F73B28A39071D1084CAC468B6516C&originRegion=us-east-1&originCreation=20230329013126](https://doi.org/10.1016/j.ijor.2023.03.013)

Fig.15 Marx RE. Risks, Prevention, and Management of Intravenous Bisphosphonate–Induced Osteonecrosis. En: Bywaters LC, Huffman L, editor. Oral and intravenous bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws : history, etiology, prevention, and treatment. 2nd ed. 4350 Chandler Drive: Quintessence Publishing Co Inc; 2011. p. 135-203.

Fig.16 Marx RE. Risks, Prevention, and Management of Intravenous Bisphosphonate–Induced Osteonecrosis. En: Bywaters LC, Huffman L, editor. Oral and intravenous bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws : history, etiology, prevention, and treatment. 2nd ed. 4350 Chandler Drive: Quintessence Publishing Co Inc; 2011. p. 135-203.

Fig 17. Marx RE. Risks, Prevention, and Management of Intravenous Bisphosphonate–Induced Osteonecrosis. En: Bywaters LC, Huffman L, editor. Oral and intravenous bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws : history, etiology, prevention, and treatment. 2nd ed. 4350 Chandler Drive: Quintessence Publishing Co Inc; 2011. p. 135-203.

Fig. 18 Assaf AT, Smeeths R, Riecke B, Weise B, Gröbe A, Blessmann M, Steiner T, Wikner J, Friedrich RE, Heiland M, Hoelzle F, Gerdhards F. Incidence of Bisphosphonate-related Osteonecrosis of the Jaw in Consideration of Primary Diseases and Concomitant Therapies. Anticancer Research [Internet] 2013 [Consultado 29 Marzo 2023]; 33(9): 3917-3924. Disponible en: <https://ar.iijournals.org/content/anticanres/33/9/3917.full.pdf>

Fig. 19 Assaf AT, Smeeths R, Riecke B, Weise B, Gröbe A, Blessmann M, Steiner T, Wikner J, Friedrich RE, Heiland M, Hoelzle F, Gerdhards F. Incidence of Bisphosphonate-related Osteonecrosis of the Jaw in Consideration of Primary Diseases and Concomitant Therapies. Anticancer

Research [Internet] 2013 [Consultado 29 Marzo 2023]; 33(9): 3917-3924.
Disponible en: <https://ar.iijournals.org/content/anticanres/33/9/3917.full.pdf>

Fig. 20 Marx RE. Risks, Prevention, and Management of Oral Bisphosphonate–Induced Osteonecrosis. En: Bywaters LC, Huffman L, editor. Oral and intravenous bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws : history, etiology, prevention, and treatment. 2nd ed. 4350 Chandler Drive: Quintessence Publishing Co Inc; 2011. p. 208-259.

Fig. 21 Marx RE. Risks, Prevention, and Management of Oral Bisphosphonate–Induced Osteonecrosis. En: Bywaters LC, Huffman L, editor. Oral and intravenous bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws : history, etiology, prevention, and treatment. 2nd ed. 4350 Chandler Drive: Quintessence Publishing Co Inc; 2011. p. 208-259.

Fig. 22 Marx RE. Risks, Prevention, and Management of Oral Bisphosphonate–Induced Osteonecrosis. En: Bywaters LC, Huffman L, editor. Oral and intravenous bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws : history, etiology, prevention, and treatment. 2nd ed. 4350 Chandler Drive: Quintessence Publishing Co Inc; 2011. p. 208-259.

Fig. 23 Marx RE. Risks, Prevention, and Management of Oral Bisphosphonate–Induced Osteonecrosis. En: Bywaters LC, Huffman L, editor. Oral and intravenous bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws : history, etiology, prevention, and treatment. 2nd ed. 4350 Chandler Drive: Quintessence Publishing Co Inc; 2011. p. 208-259.

Fig. 24 Guinovart J. Aislamiento absoluto y aislamiento relativo. [Internet] Catalunya: 2022. [Consultado 8 Abril 2023]. Disponible en: <https://oralview.org/aislamiento/>

Fig. 25 Guinovart J. Aislamiento absoluto y aislamiento relativo. [Internet] Catalunya: 2022. [Consultado 8 Abril 2023]. Disponible en: <https://oralview.org/aislamiento/>