

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE ODONTOLOGÍA**

**ABSCESO AGUDO DE CUELLO RELACIONADO CON
TERAPIA DE DENOSUMAB. PRESENTACIÓN DE UN CASO
CLÍNICO.**

**TESINA
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE**

CIRUJANADENTISTA

**PRESENTA
SOFÍA LÓPEZ FERNÁNDEZ**

Tutora : Mtra. ROCÍO GLORIA FERNÁNDEZ LÓPEZ

CIUDAD DE MÉXICO

2016



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

1. INTRODUCCIÓN	5
2. OBJETIVO	6
3. MARCO TEÓRICO	7
INFECCIONES PROFUNDAS DE CUELLO	7
Espacios aponeuróticos	8
Submandibular	9
Submentoniano	9
Diagnóstico	13
Pruebas Diagnosticas	13
Tratamiento Farmacológico	13
Microbiología	19
Acinetobacter Baumannii	19
Factores virulentos.....	22
Burkholderia cepacia	22
Desmosumab	23
Indicaciones terapéuticas	24
Farmacocinética	25
Absorción	26
Distribución	26
Metabolismo	26
Eliminación	26
Farmacodinamia	26
Mecanismo de acción	26
Reacciones Adversas	27
La osteonecrosis de la mandíbula	29
Glucocorticoides	30
Contraindicaciones	30

Relación de los corticoesteroides y antirresorivos.....	31
Osteonecrosis.....	33
Recomendaciones	34
Manejo	34
4. MÉTODO	36
4.1 CASO CLÍNICO	36
4.2 FASE PREQUIRÚGICA.....	37
4.3 FASE QUIRÚGICA	44
4.4 FASE POST QUIRÚGICA	44
4.5 RESULTADOS.....	45
5. DISCUSIÓN	49
6. CONCLUSION.....	50
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	51

1. Introducción

La infección profunda de cuello es una enfermedad infecciosa, se caracteriza por su versatilidad para desarrollarse en cualquier espacio aponeurótico de la cavidad oral y diseminarse hacia el cuello, con lo que se constituye como una complicación. Debido a la complejidad de la anatomía normal del cuello estas infecciones, a menudo muy notorias, deben de ser tratadas oportuna y eficazmente para asegurar la buena evolución del paciente.

Dentro de los factores predisponentes tenemos: la osteonecrosis de los maxilares, las infecciones odontogénicas, de glándulas salivales o del piso de la boca, por mencionar algunos. El trabajo que se presenta es el desarrollo de esta entidad, complicación poco frecuente, inducida por el uso terapéutico de los antirresorptivos provocando una osteonecrosis de los maxilares y absceso agudo de cuello.

Los antirresorptivos son medicamentos con gran capacidad de unión al hueso, se acumulan de forma considerable en la matriz ósea mineralizada, de los huesos en general y en los maxilares. Éstos son indicados para el tratamiento de osteoporosis, enfermedad de Paget, hipercalcemia, cáncer de mama, cáncer de próstata y mieloma múltiple.

El Denosumab es un antirresorptivo que consta del anticuerpo monoclonal humano inhibidor de RANKL, el cual provoca la reducción del número y la función de los osteoclastos. Tiene grandes propiedades antirresorptivas y efectos no reversibles, por los que puede llegar a desarrollar la osteonecrosis en los maxilares. Así mismo las infecciones tratadas con corticoesteroides pueden potencializar su efecto, poniendo en riesgo la vida del paciente.

2. OBJETIVO

En el presente trabajo se hizo una revisión bibliográfica sobre las infecciones profundas de cuello y se describió un caso clínico de un paciente que desarrolló absceso agudo por probable terapia con desmosumab. Ésta complicación, peligrosa por la cercanía al espacio laríngeo lateral y al mediastino, ha sido poco reportada en la literatura.

3. MARCO TEÓRICO

INFECCIONES PROFUNDAS DE CUELLO

Las infecciones dentro de la cavidad oral se originan a partir de las estructuras dentarias y periodontales, glandulares, traumatismos o heridas y a partir de éstas pueden difundirse a las estructuras óseas, a los tejidos blandos orales o tejidos cutáneos cervicofaciales.

El proceso infeccioso, se forma debido a un fallo de los mecanismos de defensa o a un aumento de la virulencia microbiana, se localiza, sobreviene la supuración y se forma un absceso. Esta formación de pus indica la localización de la infección.¹

En el manual, de la secretaria de salud, diagnóstico y tratamiento del absceso profundo de cuello, refiere que :

“Los abscesos de cuello se definen como procesos de origen infeccioso , que forman colección de material purulento a través de los planos profundos del cuello, formados por fascias, puede involucrar uno o varios espacios. Además pueden estar localizados o diseminados y generar complicaciones de extrema gravedad locales o a distancia y poner en riesgo la vida del paciente”.²

La fascia cervical superficial subyace de la piel de la cabeza y cuello en un plano continua que cubre el tejido adiposo, nervios sensitivos, vasos sanguíneos superficiales, linfáticos, músculo platisma y músculos de la expresión facial. Se extiende desde la cara superior de la cabeza hasta los hombros, las axilas y el tórax, e incluye el sistema músculo aponeurótico superficial, aunque su contenido no se considera un espacio profundo de cuello, sirve como barrera adicional para contener la presión y el edema causado por las infecciones en los compartimentos musculares y viscerales subyacentes del cuello.¹

Las infecciones odontogenas y el absceso periamigdalino puede diseminarse hacia el espacio submandibular y parafaríngeo, este último está relacionado a todos los espacios de cuello, estas pueden diseminarse al mediastino a través de cinco espacios de tejido conectivo laxo.

Estas infecciones suelen ser graves si no son tratadas correctamente por su relación con la vía aérea ya que esta puede ser obstruida como consecuencia de la celulitis, así como trombosis venosa profunda, émbolos sépticos venosos, ruptura de arteria carótida interna, neumonitis empiema pleural, desastres respiratorio, edema laríngeo, choque séptico y mediastinitis descendente que en poco tiempo pueden ser letales.^{2,3}

Espacios aponeuróticos

La facilidad de difusión de una infección de cuello hacia el mediastino está dada por la gravedad atmosférica, la respiración, la presión negativa intratorácica, la presión pleural durante la inhalación y la no presencia de las barreras fascias cervicales.

Espacios aponeuróticos involucrados comenzando por las vías de difusión primaria, después de estas no hayan sido resueltas, estas infecciones serán diseminadas a los espacios secundarios

Los primeros en infectarse son :

Sublingual: Cuando la infección involucra el desgaste de la cortical lingual, que es donde se inserta el músculo milohideo desempeña un rol importante en la determinación de la sucesiva vía de difusión, la infección se difunde , el espacio sublingual

Delimitado por :

- Superior, por la mucosa de piso de boca
- Anteriormente y lateralmente, la superficie interna de la mandíbula, por los músculos geniogloso y genihioideo
- Inferiormente por el músculo milohioideo

La infección sublingual se caracteriza por la elevación del piso de boca del lado afectado, el cual se puede diseminar colateralmente a los dos espacios sublinguales a nivel de la línea media.

Ubicación vestibular: cuando la cortical se ve afectada por el músculo buccinador, la infección suele localizarse lateralmente, y crecer en dirección anterior. Figura 1 y 2.

Submandibular

Espacio también llamado digástrico se encuentra superficialmente por afuera del espacio Submentoniano. Su piso esta formado por los músculos milohioideo, hiogloso.

Este espacio esta rodeado por la capa de revestimiento de la aponeurosis cervical profunda.

Este espacio submaxilar contiene, como su estructura principal, la parte de la glándula submaxilar, cuya porción profunda continua en torno al borde posterior de milohioideo hacia el espacio sublingual. Este espacio también contiene los ganglios linfáticos submaxilares. Figura 3

Submentoniano

El espacio submentoniano yace en la línea media entre la sínfisis mentoniana y el hueso hioides, esta limitado por sus bordes por el vientre anterior del digástrico su piso esta formado por el músculo milohioideo mientras que su techo lo constituye la porción suprahoidea de la capa de revestimiento de la aponeurosis cervical profunda. Este espacio contiene ganglios linfáticos

submentonianos que drenan a las partes medias del labio inferior, punta de la lengua y el piso de boca. Figura 4 y 5

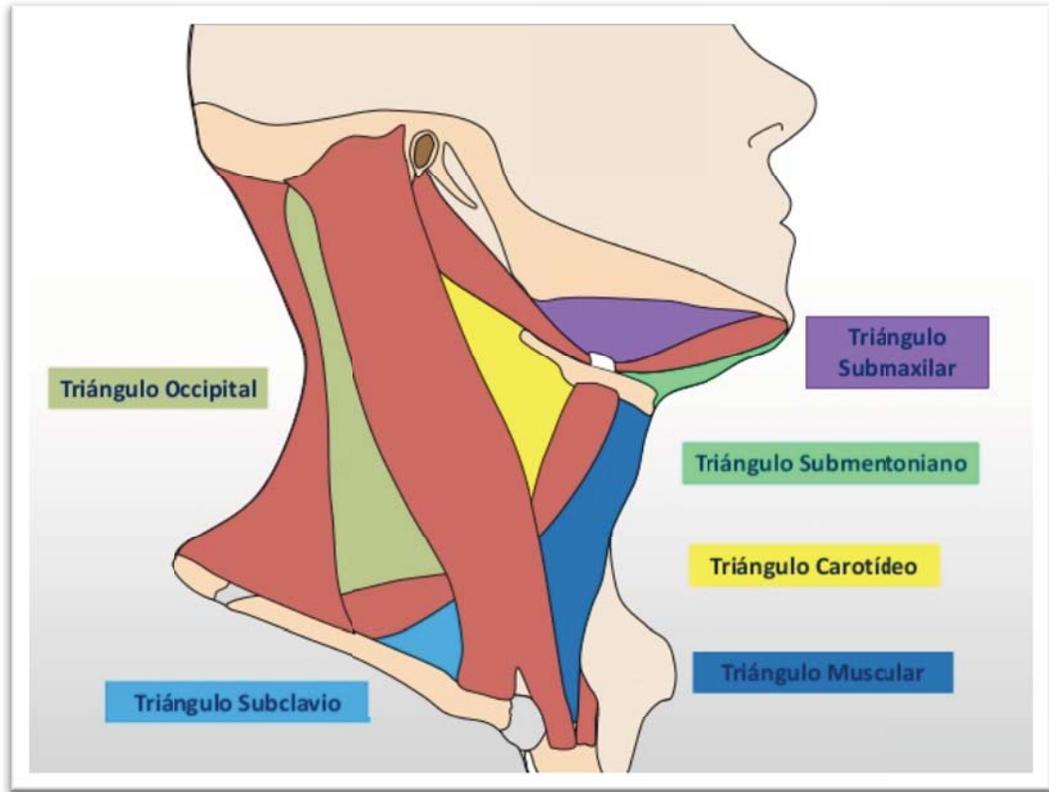
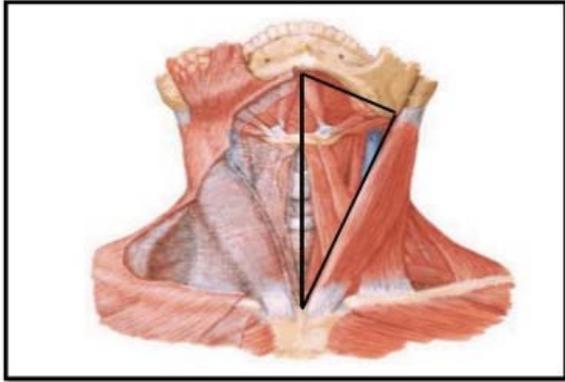


Fig. 1 descripción de los triángulos del cuello⁴

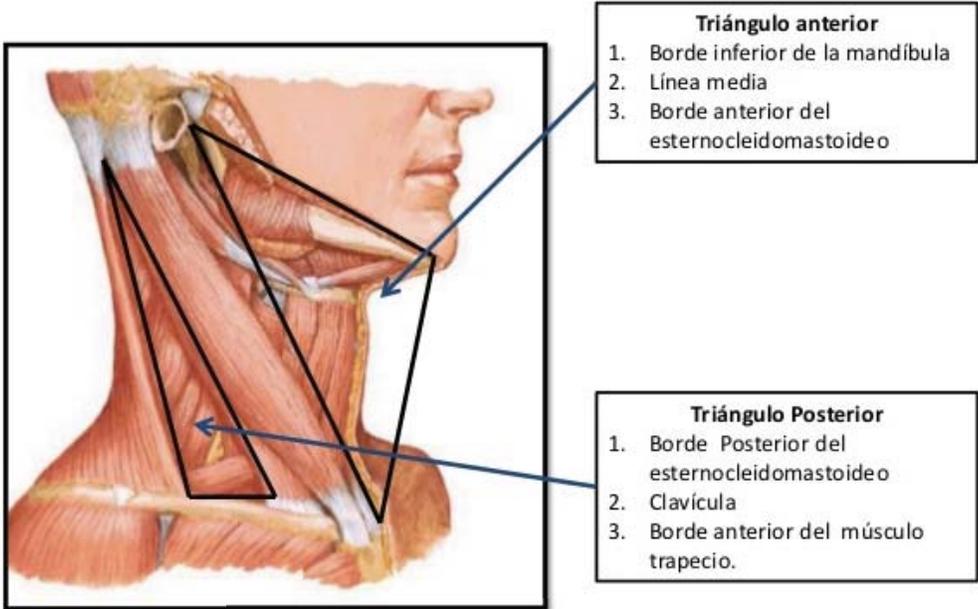
Triángulo anterior



- Límites del Triángulo anterior**
- I. Borde inferior de la mandíbula
 - II. Línea media
 - III. Borde anterior del músculo esternocleidomastoideo.

- Piso**
- 1. Músculos suprahioideos
 - 2. Músculos infrahioideos.

Fig. 2 triángulo anterior y posterior⁵

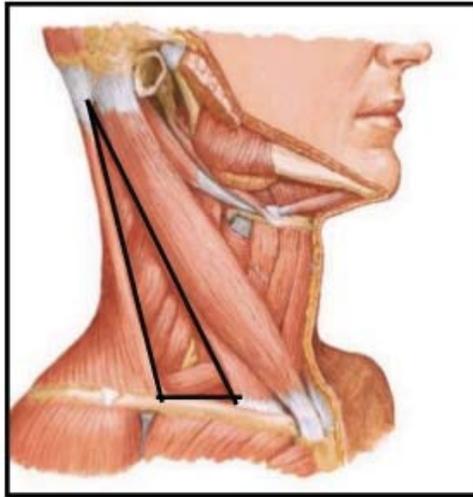


- Triángulo anterior**
- 1. Borde inferior de la mandíbula
 - 2. Línea media
 - 3. Borde anterior del esternocleidomastoideo

- Triángulo Posterior**
- 1. Borde Posterior del esternocleidomastoideo
 - 2. Clavícula
 - 3. Borde anterior del músculo trapecio.

Fig. 3 Descripción anatómica del triángulo anterior⁵

Triángulo posterior



Limitado por:

1. Borde Posterior del esternocleidomastoideo
2. Clavícula
3. Borde anterior del músculo trapecio.

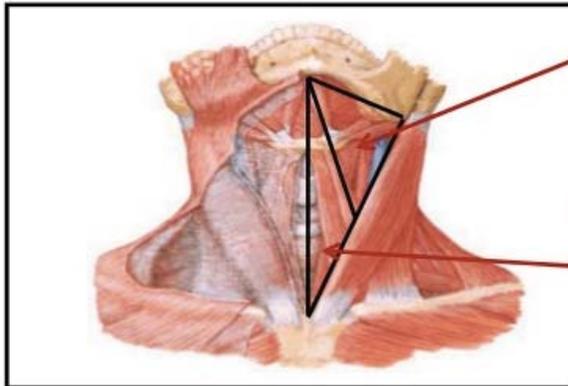
Piso

- M. esplenio
- M. elevador de la escápula
- M. escalenos

Contiene a los **ramos cutáneos del plexo cervical** y al **nervio espinal (XI)**

Fig 4. Descripción anatómica del triángulo⁵

Triángulo anterior



Triángulo Carotideo

- Borde inferior de la mandíbula
- M. Omohioideo
- Borde anterior del Esternocleidomastoideo

Triángulo Carotideo (contenido)

- a. Bifurcación carotídea
- b. Vena yugular interna.
- c. Nervio Neumogástrico
- d. Nervio Hipogloso

Triángulo Muscular

- ✓ M. omohioideo
- ✓ Borde anterior del músculo esternocleidomastoideo
- ✓ Línea media

Contenido

- Gland. Tiroides
- Gland Paratiroides
- Esternohioideo
- Tirohioideo
- Tráquea

Fig 5. Descripción anatómica del triángulo anterior⁵

Diagnóstico

Los datos clínicos más frecuentes de los abscesos profundos de cuello son :

- Aumento de volumen en cuello
- Hiperemia
- Dolor en la región
- Disfagia
- Odontalgia
- Disfonía
- Trismus
- Fiebre
- Edema facial

(Tabla 3).

Pruebas Diagnósticas

La alteración de la cuenta leucocitaria generalmente leucocitosis, indica un proceso infeccioso. Sin embargo en pacientes inmunocomprometidos o en pacientes sépticos podemos encontrar leucopenia .

Tratamiento Farmacológico

La penicilina procaína 800,00 UI IM cada 12 hrs más metronidazol 500 mg VO cada 8 horas durante 10 días, es el esquema de primera elección.

La recomendación que nos hace el manual de la secretaria del salud en el 2009 es :

Iniciar tratamiento médico empírico a base de

1. Cefalosporinas de 3ra generación :

- Cefotaxima
- Ceftazima
- Ceftriaxona

Dosis de 1 a 2 gramos IV cada 8 horas (para gram positivos y gram negativos)

2. Metronidazol 500 mg IV cada 8 horas y/o Clindamicina 600 mg cada 8 hrs (para anaerobios)

El esquema inicial puede ser modificado de acuerdo al resultado del cultivo, antibiograma o evolución del paciente. (Tabla 1 y 2)⁶

Situación	Medicamento	Dosis Adultos
Profilaxis estándar general	Amoxicilina	2,0 oral , 1 hora antes de procedimiento
Imposibilidad de tratamiento oral	Ampicilina	2,0 intramuscular o Intravenoso
Alérgico a penicilina	Clindamicina	600 mg 1 hora antes del procedimiento
	Azitromicina o claritromicina	500 mg oral , 1 hora antes del procedimiento
Alérgico a Penicilina e imposibilidad de tratamiento oral	Clindamicina	600 mg intravenoso 30 minutos antes del procedimiento

Tabla 1. Guía Clínica Salud Oral Integral para Adultos de 60 años.⁶

Principio activo	Dosis recomendada	tiempo	Efectos adversos
Cefotaxima	1 a 2 g. Cada 6 a 8 horas. Dosis máxima 12g por día	Inicia esquema empírico y 14 días de acuerdo a resultados de cultivo con antibiograma	Anorexia , náusea , vomito , diarrea, colitis pseudomembranosa, dolor en el sitio de la inyección, erupción cutánea
Ceftazidima	1 g. Cada 8 a 12 horas hasta 6 gramos por día		Angioedema bronco espasmo, rash, urticaria, náuseas , vomito diarrea , colitis
Ceftriaxona	1 a 2 g. Cada 12 horas, sin exceder de 4g/día		psdeudomembranosa, neutropenia, agranulocitosis, flebitis
Metronidazol	500 mg cada 8 horas	Inicia esquema empírico y 14 días de acuerdo a resultados de cultivo con antibiograma	Vértigo, cefalea , náusea, vómito, anorexia , cólicos , diarrea, calambres abdominales, depresión
Clindamicina	300 a 90 mg cada 8 ó 12 horas. Dosis máxima 2.7 g. por día	Inicia esquema empírico y 14 días de acuerdo a resultado de cultivo con antibiograma	Náusea, vomito, diarrea , colitis

Tabla 2. Medicamentos indicados en el tratamiento de absceso cervical profundo⁶

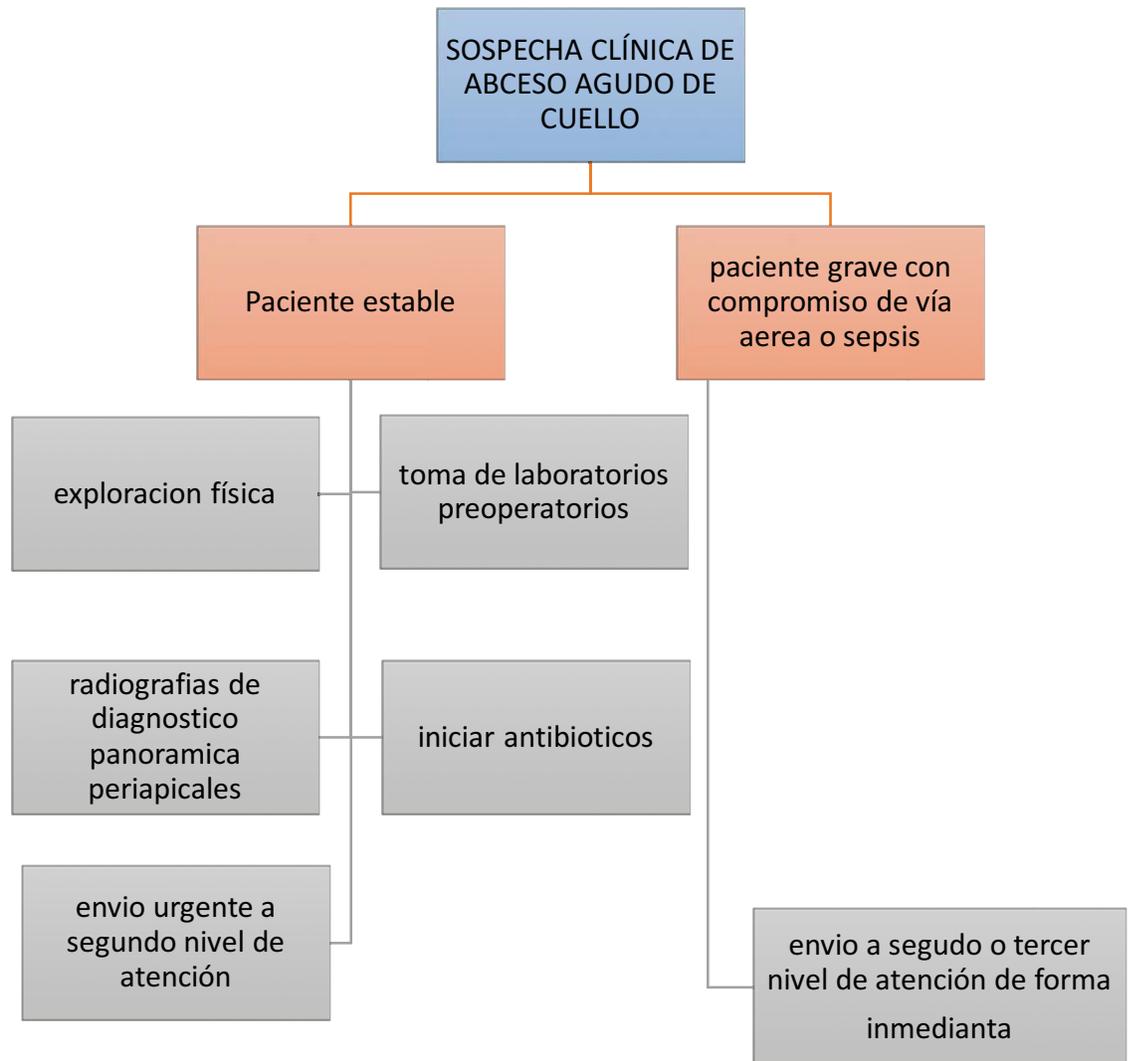


Tabla 3. Protocolo a seguir en caso de sospecha de absceso agudo de cuello⁶

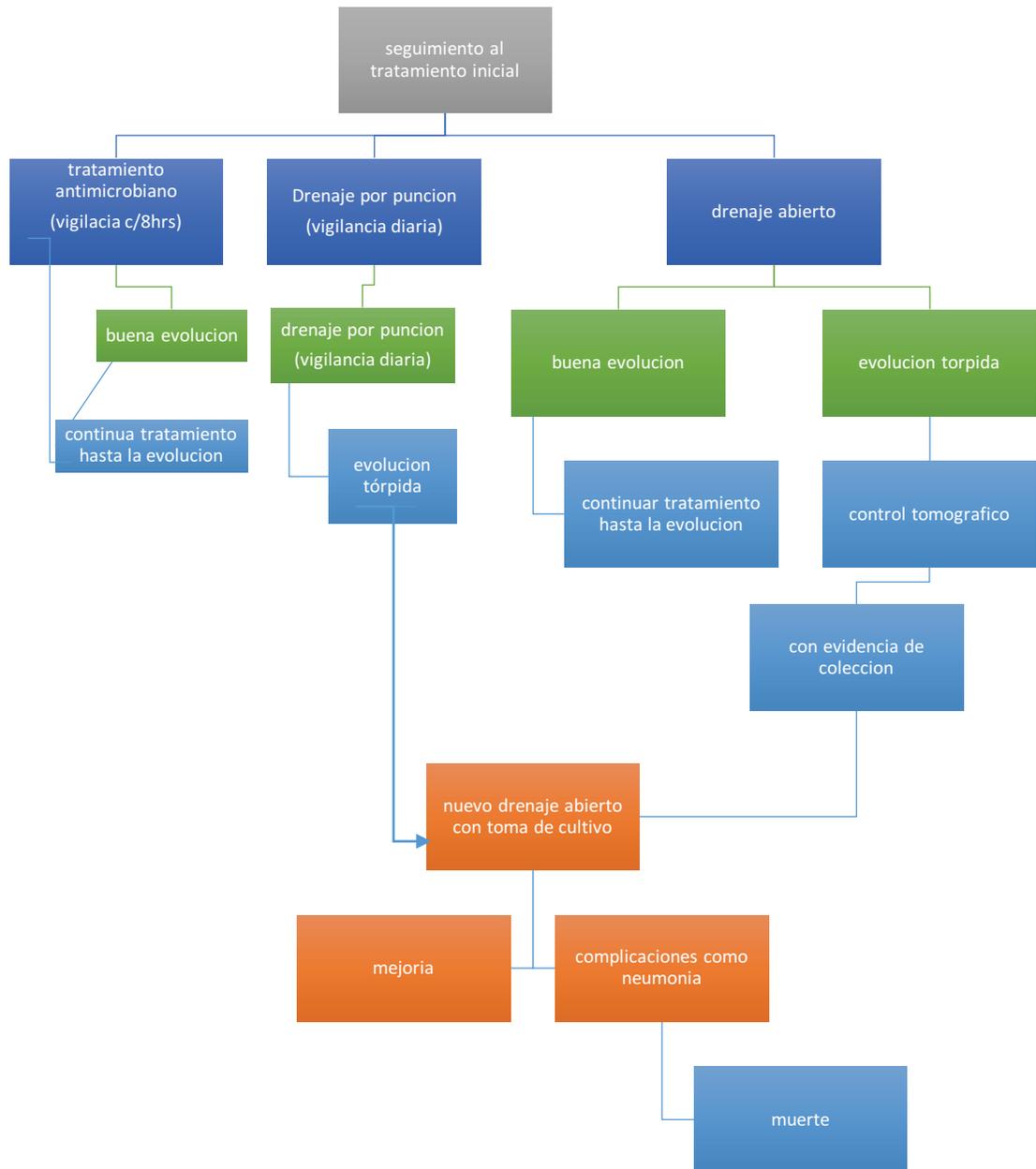


Tabla 4 protocolo de seguimiento de absceso agudo de cuello⁶

Microbiología

Las bacterias que son las desencadenantes de las infecciones odontogénicas, en la mayoría de los casos, son las mismas bacterias que componen la flora bacteriana normal de la cavidad oral.⁷

Las bacterias responsables de la mayor parte de las infecciones odontogénicas, están entre las aerobias :

- *Streptococcus*
- *Staphylococcus*
- *Neisseria ssp*
- *Corynebacterium ss*
- *Haemophilus ssp*

En los anaerobios Gram –

- *Prevotella*
- *Porphyromonas*
- *Fusobacterium*

Haremos énfasis en los microorganismos que nos en el caso clínico, se observaron en el.

Acinetobacter Baumannii

Esta bacteria es conocida como una de las más resistentes a antimicrobianos de bacilos gramnegativos así como en su dificultad de controlar y tratar. Este microorganismo causa brotes de infecciones asociadas a la atención de la infección, esta bacteria es endémica de los hospitales debido a su maquinaria versátil que permite evolucionar rápidamente a los factores de resistencia, y su notable capacidad de tolerar ambientes hostiles.

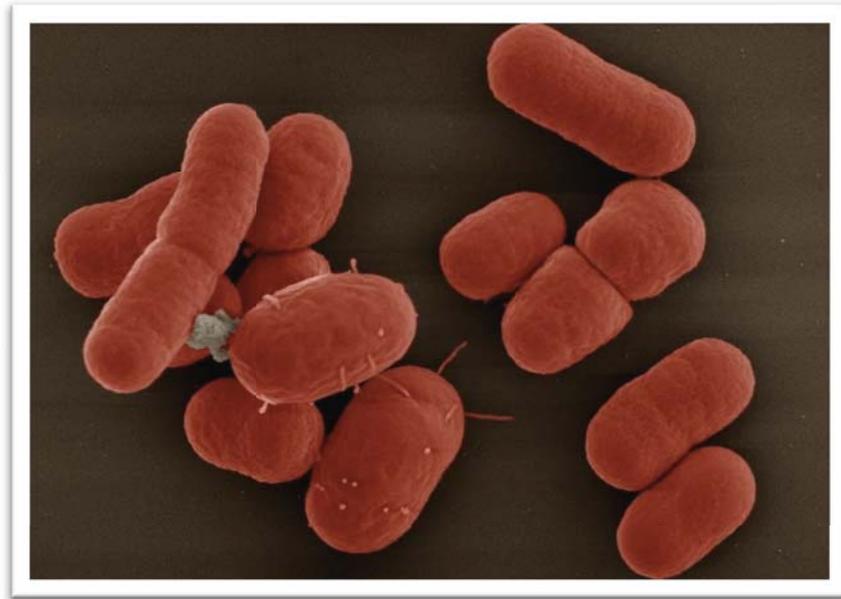


Fig. 6 *Acinetobacter Baumannii*⁸

Acinetobacter spp .es una glucosa no fermentadores, no móvil, catalasa positiva, oxidasa-negativos, aerobios cocobacilos Gram-negativas . Desde 1986, la taxonomía del género ***Acinetobacter*** ha sido modificado varias veces.

Actualmente, la clasificación de una sola especie original de:

Acinetobacter calcoaceticus (A . Calcoaceticus) ha sido abandonado, y al menos⁹ especies genómicas se pueden distinguir dentro del género ***Acinetobacter***¹⁰ de los cuales se han asignado nombres de las especies . El reto en la taxonomía de *Acinetobacter* se debe a los grupos de especies estrechamente relacionadas que son difíciles de distinguir usando rasgos fenotípicos y métodos quimiotaxonómicos. Figura 6. Figura 7

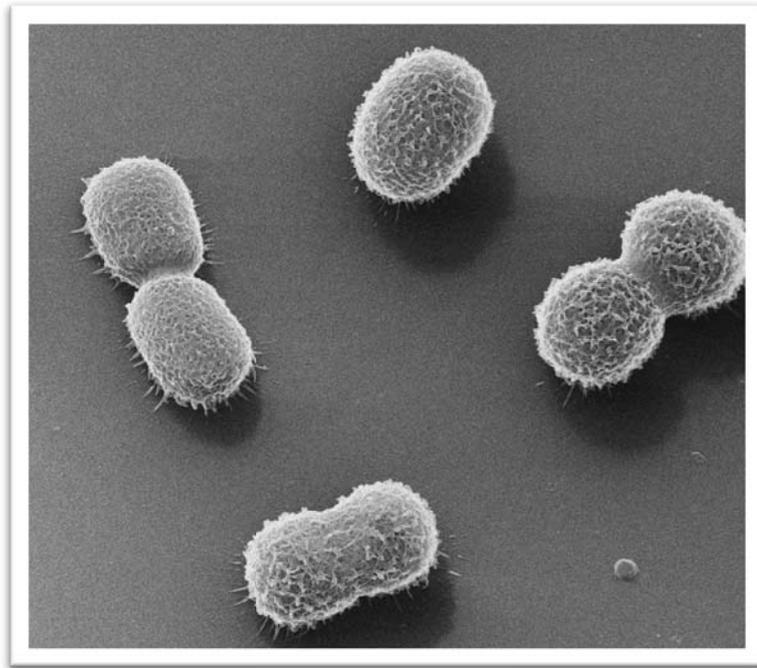


Fig. 7 Acinetobacter Baumannii ¹¹

Manifestaciones Clínicas

baumannii, el nombre de Paul Baumann, es ubicuo en el suelo y el agua ¹²

A. ***Baumannii*** también se han encontrado fuera de hospitales y en pacientes traumatizados después de desastres naturales, e incluso en los pacientes afectados con co-morbilidad en la comunidad ¹³

La mortalidad de los pacientes con ***A. baumannii*** infecciones en los hospitales oscilada entre el 7,8% al 23% y del 10% al 43%, respectivamente ¹⁴

Factores virulentos

Anteriormente, *A. baumannii* fue considerado como un patógeno de bajo grado; sin embargo, contiene los factores de virulencia que aumentan su toxicidad bacteriana y patogenicidad. Un enfoque combinado de fenotipo genómico y análisis condujo a la identificación de varios factores de virulencia, incluyendo componentes extracelulares con hemolítica, la fosfolipasa, la proteasa y la actividad quelante del hierro, la formación de biopelículas, la motilidad de la superficie, y la resistencia al estrés.¹⁵

La formación de biopelículas de *A. baumannii* facilita su fijación a superficies abióticas y bióticas.¹⁶

Incluidos los de los dispositivos médicos y los tejidos del huésped. La iniciación y la maduración de biopelículas están relacionados con el ensamblaje del pilis y la producción de la proteína biofilm-asociado (BAP) por sus siglas en inglés Biofilm-Associated Protein, que está regulado por las BfmRS sistema de dos componentes¹⁷

La proteína Bap juega un papel en la adhesión a las células epiteliales humanas¹⁸, y la inhibición de esta proteína puede prevenir *A. baumannii*¹⁹

Burkholderia cepacia

Cepacia es una bacteria móvil, Gram negativa, compleja, que tiene la capacidad de crecer en ambientes húmedos con mínimos requerimientos nutricionales. Anteriormente, era conocida como *Pseudomonas cepacia*.

Puede ocasionar infecciones oportunistas en algunos individuos. Con bajas defensas o y ser una bacteria oportunista.

Varios estudios han documentado numerosos brotes de infecciones, determinadas por la transmisión de persona a persona o por contaminación de

equipos de inhaloterapia, de nutrición parenteral o de medicamentos contaminados²⁰⁻²¹

Figura 8.

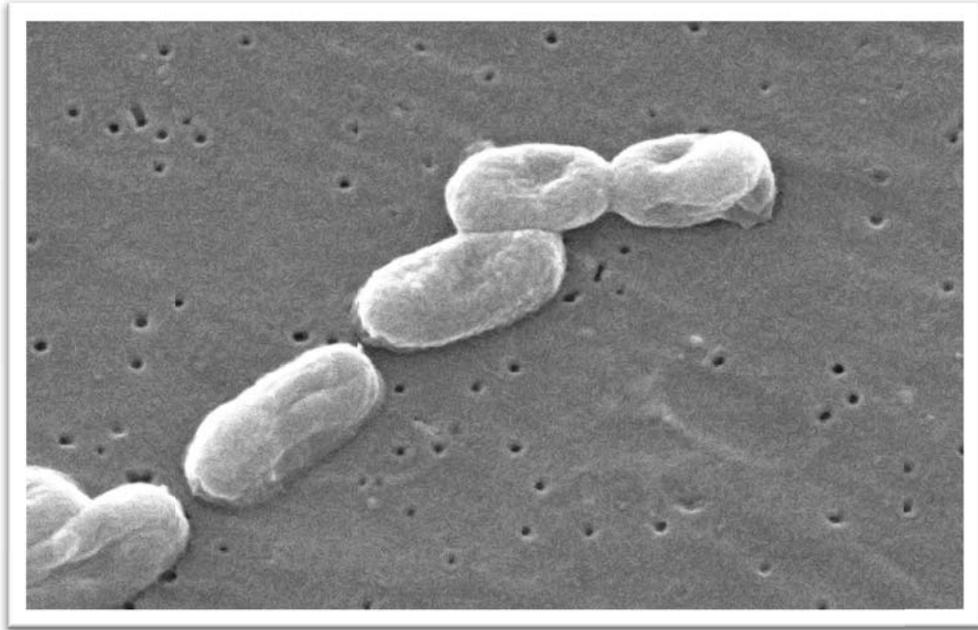


Figura 8. *Burkholderia cepacia*²²

Desmosumab

Es un anticuerpo monoclonal humano (IgG2) que se dirige y se une con gran afinidad y especificidad al RANKL, lo que impide que la interacción del RANKL/RANK se produzca y provoca la reducción del número y la función de los osteoclastos, lo que disminuye la resorción ósea y la destrucción ósea inducida por el cáncer.

La utilización de Denosumab fue aprobada en junio del 2010 en los Estados Unidos de América por la Food and Drug Administration (FDA) para el uso en el tratamiento de la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas con alto riesgo de fracturas, tras la presentación de un estudio con 7.000 pacientes en el que se comprobó la reducción de fracturas vertebrales y de cadera tras su administración²³⁻²⁴

Actualmente existen dos medicamentos autorizados en España y México con Denosumab, elaborados por el laboratorio Amgen:

Prolia®, el cual se indica para el tratamiento de la osteoporosis en mujeres y en varones con riesgo elevado de fracturas, y para el tratamiento de la pérdida ósea asociada con la supresión hormonal en hombres con cáncer de próstata.²³

Xgeva®, que se indica para la prevención de eventos relacionados con el esqueleto (fractura patológica, radioterapia ósea, compresión de la médula espinal o cirugía ósea) en adultos con metástasis óseas de tumores sólidos²³

Indicaciones terapéuticas

Osteoporosis posmenopáusica:

Está indicado en el tratamiento de la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas. En las mujeres posmenopáusicas con osteoporosis, este medicamento incrementa la densidad mineral ósea (DMO) y reduce la incidencia de fracturas de cadera, vertebrales y no vertebrales. Pérdida ósea en pacientes que se someten a ablación hormonal por cáncer: desmosumab está indicado para el tratamiento de la pérdida ósea en pacientes que se someten a tratamiento hormonal para cáncer de próstata o cáncer de mama. En los pacientes con cáncer de próstata, desmosumab reduce la incidencia de fracturas vertebrales.²⁵

Absorción

Después de una dosis subcutánea de 60 mg de denosumab, la biodisponibilidad fue de 61% y las concentraciones máximas de denosumab en el suero ($C_{m\acute{a}x.}$) de 6 $\mu\text{g/mL}$ (rango de 1 a 17 $\mu\text{g/ml}$) ocurrieron en 10 días (rango de 2 a 28 días). Después de que los niveles séricos de $C_{m\acute{a}x.}$ declinarán con una vida media de 26 días (rango de 6 a 52 días) durante un periodo de 3 meses (rango de 1.5 a 4.5 meses). Cincuenta y tres por ciento de los pacientes no presentaron cantidades medibles detectables de denosumab a los 6 meses posteriores a la administración.²⁶ (Tabla 5)

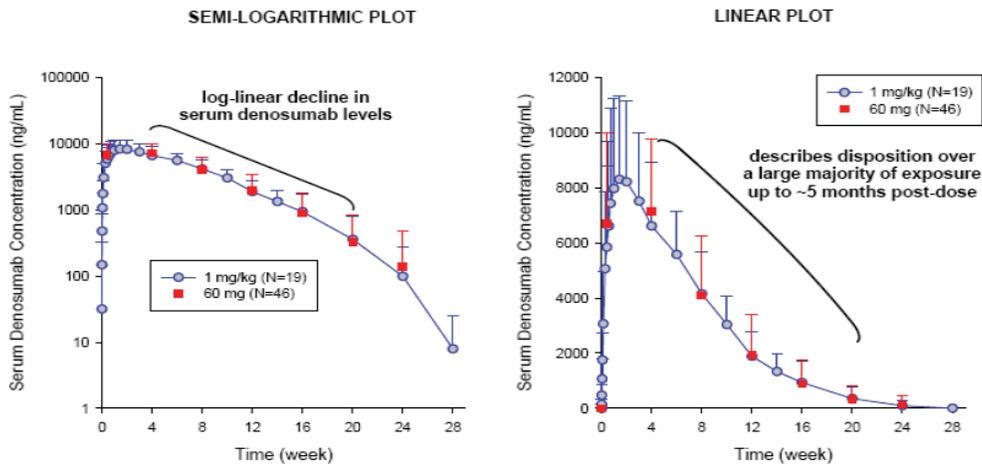


Tabla 5. Vida media del denosumab ²⁶

Distribución

No se observó una acumulación o cambio en el tiempo, en la farmacocinética de PROLIA® con dosis múltiples subcutáneas de 60 mg una vez cada seis meses.

Metabolismo

El denosumab está compuesto únicamente de aminoácidos y carbohidratos como la inmunoglobulina nativa. Con base en los datos no clínicos, el metabolismo del denosumab está previsto para seguir las rutas de eliminación de la inmunoglobulina, teniendo como resultado la degradación en péptidos pequeños y aminoácidos individuales.

Eliminación

El denosumab está compuesto únicamente de aminoácidos y carbohidratos como la inmunoglobulina nativa y no está previsto que se elimine a través de los mecanismos metabólicos hepáticos (por ejemplo, enzimas del citocromo P-450 [CYP]). Con base en los datos no clínicos, su eliminación está prevista que siga las rutas de eliminación de la inmunoglobulina, teniendo como resultado la degradación en péptidos pequeños y aminoácidos individuales.

Farmacodinamia

Mecanismo de acción

El denosumab es un anticuerpo monoclonal humano (IgG2) que se dirige y se une con una alta afinidad y especificidad al RANKL (Ligando del Receptor Activador del Factor Nuclear κ B) previniendo que el RANKL active su único receptor, RANK, sobre la superficie de osteoclastos y sus precursores, independientemente de la superficie ósea. La prevención de la interacción

RANKL/RANK inhibe la formación, funciones y sobrevivencia de los osteoclastos. Por lo tanto, el denosumab reduce la resorción ósea e incrementa la masa y resistencia óseas tanto en el hueso cortical y trabecular²⁷

Efecto en la densidad mineral ósea (DMO): El denosumab incrementó considerablemente la DMO en todos los sitios clínicos analizados, comparado con placebo después de 1, 2 y 3 años. El denosumab incrementó la DMO en 9.2% en la columna lumbar, 6.0% en la cadera total, 4.8% en el cuello femoral, 7.9% en el trocánter de la cadera, 3.5% en el 1/3 distal del radio y 4.1 % en el cuerpo total durante 3 años. Los incrementos en la DMO en la columna lumbar, cadera total y trocánter de cadera se observaron tan rápido como 1 mes posterior a la dosis inicial. El denosumab incrementó la DMO de la columna lumbar a partir de la línea basal en 96% de las mujeres posmenopáusicas después de 3 años. Se observaron efectos consistentes en la DMO de la columna lumbar independientemente de la edad, raza, peso, IMC, DMO y nivel de remodelado óseo en la línea basal²⁷

Reacciones Adversas

Datos de estudios clínicos: Las reacciones adversas se mencionan a continuación por el grupo sistémico corporal de MedDRA y por su frecuencia. Las categorías de frecuencia con base en las tasas de eventos de un año son:

Clasificación por órgano y sistema de MedDRA	Categoría de frecuencia	Efecto no deseable
Infecciones e infestaciones	Poco común	Celulitis
Trastornos del sistema inmunológico	Rara	Reacción anafiláctica

Trastornos metabólicos y de nutrición	Rara	Hipocalcemia ¹
Trastornos oculares	Común	Cataratas ²
Trastornos en la piel y en el tejido subcutáneo	Poco común	Eccema ³
Trastornos musculoesqueléticos y de tejido conectivo	Común	Dolor en las extremidades
	Rara	Osteonecrosis mandibular
	Rara	Fractura femoral atípica

frecuencia de categoría en números basados en :

Muy común	mayor o igual a 1 en 10
Común	mayor o igual a 1 en 100 y menor a 1 en 10
Poco común	mayor o igual a 1 en 1,000 y menor a 1 en 100
Rara	mayor o igual a 1 en 10,000 y menor a 1 en 1,000
Muy rara	menor a 1/10,000

Tabla 6²⁸

La osteonecrosis de la mandíbula

- “La osteonecrosis de la mandíbula (ONM) ha sido reportado en pacientes que reciben denosumab que se manifiesta como dolor en la mandíbula, osteomielítis, osteítis, la erosión del hueso, diente o infección periodontal, dolor de muelas, ulceración gingival, o erosión gingival. El dolor persistente o cicatrización lenta de la boca o la mandíbula después de la cirugía dental también pueden ser manifestaciones de ONM. En los ensayos clínicos en pacientes con metástasis óseas, la incidencia de ONM fue mayor con una mayor duración de la exposición.
- Los pacientes con una historia de la extracción del diente, higiene oral deficiente, o el uso de un aparato dental están en un mayor riesgo de desarrollar osteonecrosis de la mandíbula. Otros factores de riesgo para el desarrollo de osteonecrosis de la mandíbula incluyen la terapia inmunosupresora, el tratamiento con inhibidores de la angiogénesis, los corticosteroides sistémicos, la diabetes y las infecciones gingivales.
- Realizar un examen oral y odontología preventiva apropiada antes de la iniciación de desmosumab y periódicamente durante la terapia de desmosumab. Aconsejar a los pacientes sobre las prácticas de higiene oral. Evitar procedimientos dentales invasivos durante el tratamiento con desmosumab. Considerar la posibilidad de interrumpir temporalmente la terapia si se debe realizar un procedimiento dental invasivo.
- Los pacientes que se sospecha que tienen o que desarrollan osteonecrosis de la mandíbula, mientras que en estén bajo tratamiento de desmosumab debe recibir atención de un dentista o un cirujano oral. En estos pacientes, la extensa cirugía dental para el tratamiento de osteonecrosis de la mandíbula puede agravar la situación.”²⁹

Glucocorticoides

La dexametasona y sus derivados, dexametasona fosfato sódico y dexametasona acetato son glucocorticoides sintéticos utilizados como antiinflamatorios e inmunosupresores. La dexametasona no tiene prácticamente actividad mineral corticoide y por lo tanto no puede ser usada en el tratamiento de la insuficiencia adrenal. La dexametasona es considerada el corticoide de elección para tratar el edema cerebral ya que es el que mejor penetra en el sistema nervioso central. Como glucocorticoide, la dexametasona es unas 20 veces más potente que la hidrocortisona y 5 a 7 veces más potente que la prednisona. Además es uno de los corticoides de acción más prolongada³⁰

Los glucocorticoides son un grupo de fármacos que se utilizan en diversas patologías, tanto por su efecto antiinflamatorio como por su efecto inmunosupresor (artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, coadyuvante antineoplásico, entre otros). Se han descrito una serie de efectos adversos relacionados tras su consumo, entre ellos la osteoporosis, y el aumento de riesgo de infección.

Contraindicaciones

Los corticosteroides pueden enmascarar algunos signos de infección y nuevas infecciones aparecer durante el empleo de los fármacos. Cuando se usan los corticoesteroides puede darse una reducción en la resistencia e incapacidad para localizar la infección.³¹

Relación de los corticoesteroides y antirresorivos

Walsh, Wong y colaboradores ya en 1996, publican en el British Medical Journal en base a una revisión de la literatura la asociación de las terapias con corticoides y bifosfonatos como un factor de riesgo para la ONM y así lo establece la AAOMS .

Se muestra un 84,8% de los pacientes que no reciben corticoterapia el 15,5% sí lleva asociado esta combinación farmacológica entre la población que toma bifosfonatos; mientras que en la población general el porcentaje de pacientes que toman corticoides es del 1,91%.

No obstante dado la poca casuística del estudio, no lo considerar como factor de riesgo .

Los glucocorticoides tienen un efecto catabólico sobre el tejido óseo a dosis altas: por un lado producen inhibición de la actividad osteoblástica mediante la inhibición de la síntesis del factor de crecimiento análogo a la insulina (IGF-I), suprimen directamente las proteínas morfogenéticas (BMP-2) y el Cbfa1 como precursor o marcador de diferenciación de las células osteoblásticas (factores importantes de la osteoblastogénesis), que dando por tanto inhibida la producción, proliferación y maduración de los osteoblastos. Por otro lado producen una estimulación de la actividad osteoclástica: produciendo disminución de la absorción intestinal de calcio y vitamina D lo que ocasiona un hiperparatiroidismo secundario, por lo que queda aumentado el RANKL, y en consecuencia su unión a RANK; y esto conlleva un incremento de la diferenciación osteoclástica y por consiguiente la estimulación de la reabsorción ósea. Además hay referencias sobre la actuación negativa que tienen los glucocorticoides sobre la OPG (osteoprotegerina, proteína sintetizada por los osteoblastos y preosteoblastos).

Asimismo, los efectos del RANKL tanto in vivo, como in vitro son inhibidos por la osteoprotegerina. Los glucocorticoides al producir una disminución de la OPG, aumenta el RANKL produciendo por lo tanto nuevamente unos efectos

positivos sobre la actividad osteoclástica. Así pues, el déficit de la función osteoblástica y el incremento de la función osteoclástica, se traduce en un efecto negativo sobre el hueso. En consecuencia, hay un descenso de la densidad mineral ósea.

Cuando el riesgo de fractura es alto se debe de tratar con fármacos. Los más empleados son aquellos que tienen efectos antiresortivos; entre ellos los bifosfonatos. La eficacia de estos fármacos antiresortivos radica en el incremento de la DMO y el descenso de la actividad osteoclástica y de la reabsorción ósea. Tienen distinta eficacia según el tipo de bifosfonato que se emplee. El principio activo más utilizado en la osteoporosis postmenopáusica es el alendronato. Se ha comprobado su eficacia tanto para la reducción de fracturas vertebrales (en un 47%), como las de muñeca (reducción de hasta el 48%), como las de cadera (reducción del 51%) siendo el estudio más representativo el estudio FIT (Fracture Intervention Trial). Los bifosfonatos más eficaces en la osteoporosis son el alendronato, risedronato.

Por otro lado hay que evaluar a pacientes que lleven más de 5 años tomando bifosfonatos y que además tomen otros medicamentos como los corticoides por la aparición de fracturas atípicas. Esto se explicaría por la interrupción del ciclo homeostático, como por la interrupción de la reabsorción ósea y disminución del recambio óseo; resulta un acúmulo de osteocitos no vitales y microfracturas de la matriz ósea mineralizada. Se produce 1 de cada 1000 pacientes. Marx, en 2003 relaciona otro efecto adverso por la ingesta de estos fármacos a nivel de cabeza y cuello, la Osteonecrosis Maxilar . La AAOMS define Osteonecrosis Maxilar (ONM) cuando reúne tres requisitos :

- 1) Uso actual o previo de un bifosfonatos
- 2) Presencia de hueso expuesto o necrótico en la región maxilofacial que ha persistido durante 8 semanas
- 3) En ausencia de radioterapia de los maxilares. ³²

Osteonecrosis

La osteonecrosis se define, como la muerte de las células del hueso, de las células endoteliales también y la disminución de la angiogénesis, que da como consecuencia un impedimento en el flujo normal que se irriga hacia el hueso. Esta necrosis puede ser inducida por radioterapia , traumatismos, uso prolongado de de corticoesteroides y es a partir de 2003 cuando aparecen la osteonecrosis en los maxilares relacionado con el uso de los antirresorsivos³³

La American Academy of Oral Maxilofacial Surgery (AAOMS) maneja tres criterios de diagnóstico de osteonecrosis relacionada con bifosfonatos³⁴

(Tabla 7)

AAOMS
Estar o haber estado bajo tratamiento de bisfosfonatos
Exposición de hueso necrótico, en la región maxilofacial que persiste por mas de 8 semanas
No hay historia de radioterapia

Tabla 7³⁵

Criterios de diagnóstico de acuerdo a la AAOMS

La patogenia exactamente es desconocida de la osteonecrosis, pero la teoría se basa en que la acción de los antirresorsivos sobre el metabolismo del calcio y fosforo; y los osteoblastos, que indirectamente inhiben la nueva formación de angiogénesis, dañando también el endotelio de estos vasos nuevos, y en los maxilares encontraremos que están expuestos constantemente al estrés masticatorio que produce micro fracturas, y debido a

que no existe angiogénesis el hueso se vuelve frágil e incapaz de reparar estas, aunado a que esto se expone a la cavidad oral, son mas lábiles y pueden ser infectadas por los microorganismos.³³

En la osteonecrosis maxilomandibular la patogenia se desconoce, pero la teoría es a grandes rasgos que los antirresorsivos actúan sobre el metabolismo del calcio y el fosforo; de los osteoblastos, que indirectamente inhiben la neo formación angiogénesis y también dañan al endotelio de los pequeños vasos.

Tanto en el maxilar como en la mandíbula, por el constante uso de la masticación están sometidos micro fracturas y el hueso se vuelve frágil e incapaz de repararlas, y estas además las exponemos a la cavidad oral estarán expuestas a los microorganismos propios de la boca.³⁶

Recomendaciones

Elaboración de una historia minuciosa que incluya padecimientos así como sus posibles tratamientos. Si al paciente se le están administrando algún tipo de antirresorsivos, es recomendado hacer una interconsulta antes de realizar cualquier procedimiento a este paciente.³⁷

Manejo

El origen de esta complicación se debe que los antirresorsivos inhiben la acción de los osteoclastos, y con ello la recomendación propia de tejido óseo durante la etapa de cicatrización, además de la disminución de la vascularidad. En general el manejo recomendado es la terapia conservadora, orientada a tratamiento con antibióticos, colutorios de clorexhidrina al 0.12% y ser necesarios, hacer una secuestrectomía conservadora o curetaje del tejido óseo afectado.³⁷

Prevención : lo idea seria que siempre , el médico tratante y el odontólogo se encuentren en una estrecha comunicación y antes de un tratamiento con bisfosfonatos se observe dentalmente, reduciría de forma importante la incidencia de esta complicación. Tabla 8.

Medidas preventivas antes del tratamiento con bisfosfonatos

- Evitar procedimientos odontológicos invasivos que requieran cicatrización ósea
- El paciente debe ser sometido a una revisión odontológica integral que puede incluir una radiografía panorámica, para detectar potenciales infecciones de origen dental o periodontal
- Si es posible, y no representa un riesgo para el paciente, posponer el tratamiento con bisfosfonatos hasta que se hayan resuelto sus necesidades odontológicas, incluyendo la extracción y cicatrización de órganos dentarios con un pronóstico pobre.
- Llevar a cabo tratamientos dentales como profiláctico y control de caries, tratamiento periodontal y endodóntico, con sus respectivas restauraciones, asegurar la correcta adaptación de prótesis removible, así como instruir al paciente para que pueda mantener una higiene dental adecuada.
- Educar al paciente para que pueda reconocer aquellos síntomas que pueden estar relacionados con el riesgo de presentar osteonecrosis, así como para el entendimiento de la importancia de una pronta identificación y manejo del problema.

Tabla 8. Prevención de la osteonecrosis ³⁸

4. MÉTODO

4.1 CASO CLÍNICO

Paciente Femenino

Nombre : BNE

Edad: 62 años

Inicia padecimiento con el antecedente del procedimiento endodóntico en el órgano dentario 36 durante tres semanas con terapia medicamentosa de amoxicilina de 500 mg cada 8 horas y dexamentasona IM 16 mg. Refiere dolor mandibular intenso del lado izquierdo y aumento de volumen de forma progresiva, el cual se extiende de forma lateral por el cuello.

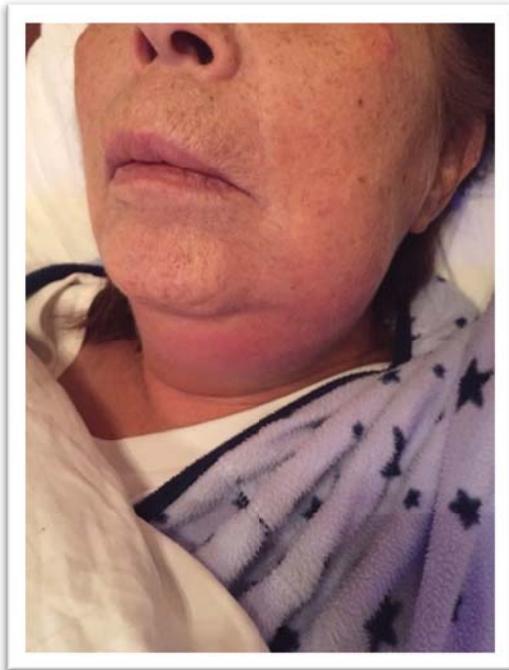


Fig.9 1er día se manifiesta el absceso agudo de cuello día 1. Fuente propia.

4.2 FASE PREQUIRÚGICA

Ingresa al hospital observando aumento de volumen en cuello abarcando los espacios aponeuróticos (submandibular, sublingual y submentoniano hasta la fosa supraesternal), de consistencia, indura y fluctuante.

La paciente refiere que anteriormente por el endodoncista tratante, le fue aplicada una dosis IM de dexametazona, así como amoxicilina 500 mg cada 8 hrs.



Fig 10. Absceso agudo de cuello, día de ingreso hospitalario. Fuente: propia.

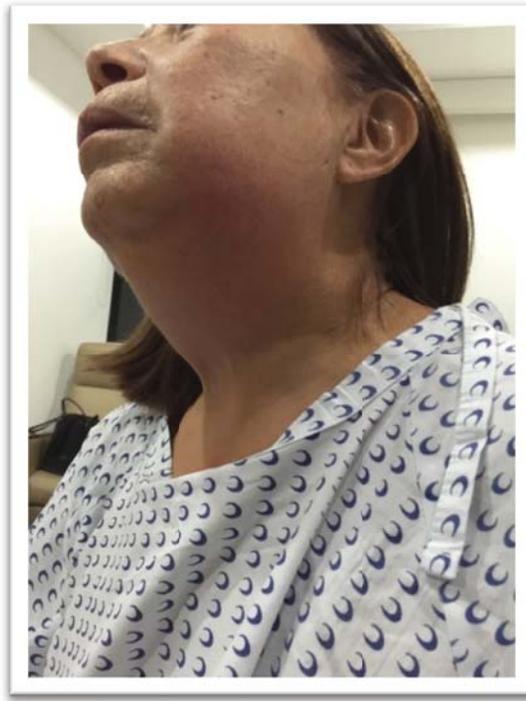


Fig 11. Absceso agudo de cuello, día de ingreso hospitalario. Fuente: propia.

APP. Refiere estar bajo tratamiento de Prolia (denosumab) intradérmica cada seis meses, aplicada por el facultativo.

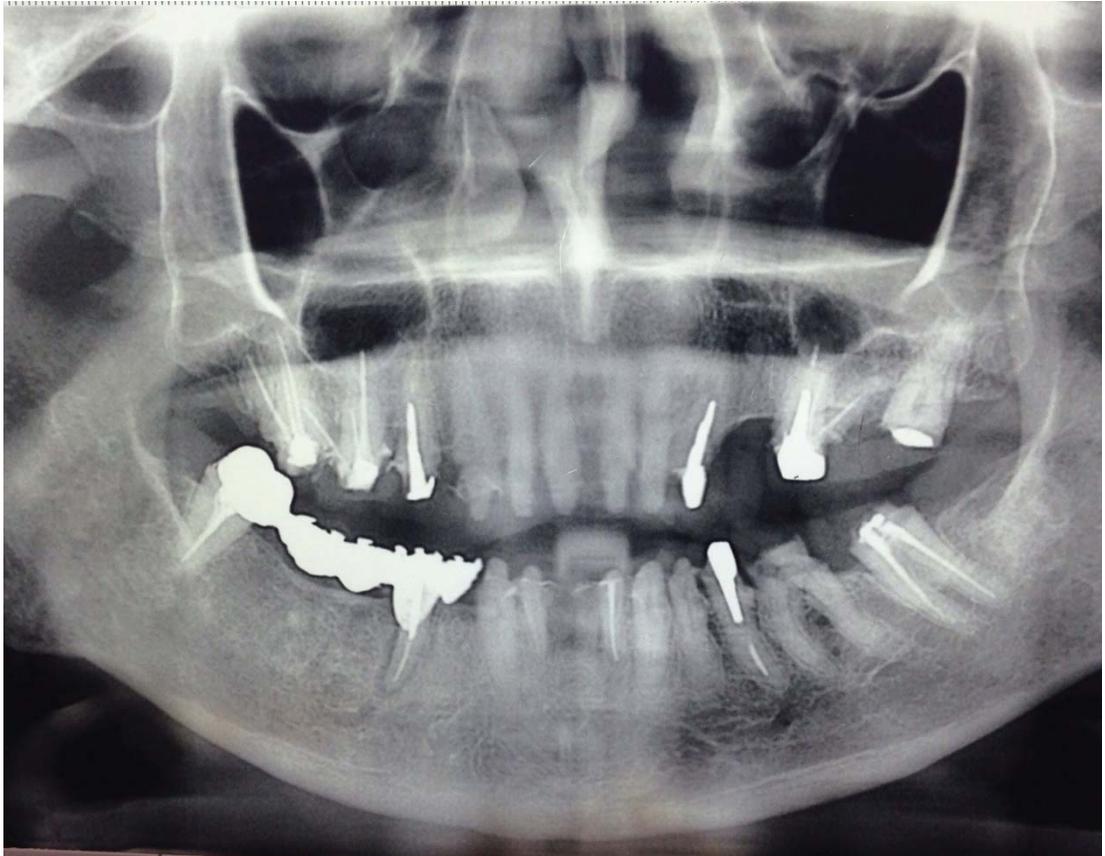


Fig . 12 Radiografía panorámica, inicial, antes de presentar el proceso infeccioso. Fuente: propia

Estudios Imagenológicos

Ortopantomografía tomada al inicio de su tratamiento 3 años antes en donde se observa en el OD 35. Endodoncia parcialmente obturada y un endoposte desajustado.

La presencia de una zona radiolúcida, así como un trabeculado abierto, mostrándonos poca calidad de hueso pobre en la raíz distal del OD 36.



Fig.13 Radiografía periapical , observamos zonas radiolúcida en la zona de la raíz distal del O.D 36. Fuente: propia



Fig.14 Tomografía computarizada corte coronal en donde se observa zona osteolítica, en cuerpo mandibular desde el 1er premolar hasta 2do molar inferior izquierdo. Fuente: propia.

Se inicia tratamiento médico con triple esquema de antibioticoterapia (ceftriaxona IV cada 12 hrs, clindamicina de 300 mg cada 8 hrs, metronidazol de 500 mg cada 8 hrs) y analgésicos tipo AINES: ketorolaco 10 mg y clonixinato de lisina al inicio.

Al tercer día de evolución se observa ligera mejoría con reducción en la zona supraesternal y mayor apertura bucal, lo que nos permite la exploración intraoral, observando una zona de osteonecrosis expuesta a la cavidad oral, en la zona retromolar, en la cara lingual de la rama ascendente mandibular izquierda de 3 cm de diámetro mayor, con salida de exudado seropurulento y una capa pseudomembranosa adherida a la lesión, así como una fístula espontánea en fondo de saco a nivel del OD 35 y 34. Figura 15 y 16

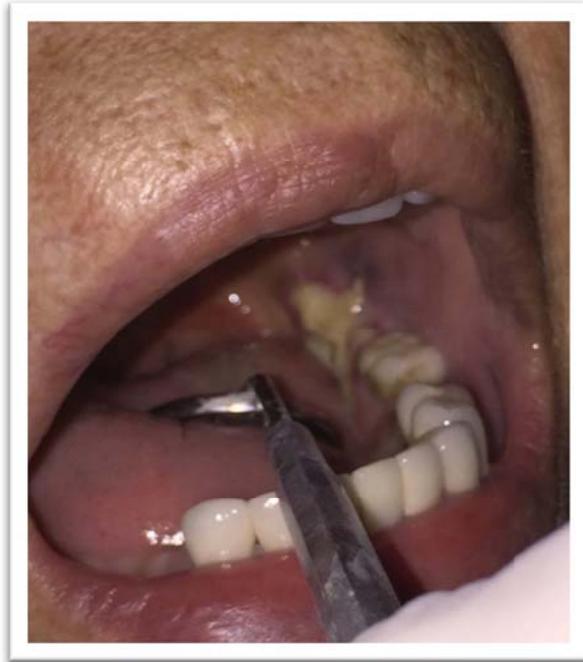


Fig.15 zona de osteonecrosis expuesta. Fuente: propia

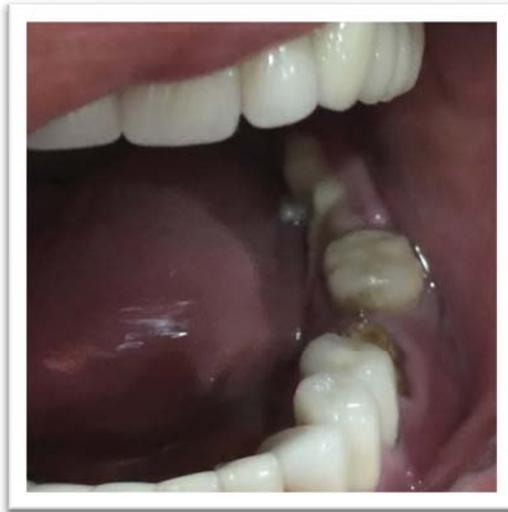


Fig.16 zona retro molar en la cara lingual donde se observan mas de 3cm de osteonecrosis. Fuente: propia

Se solicita antibiograma de cultivo para polimicrobianos del exudado purulento de la fístula, así como también de la zona del sequestro óseo, dando como resultado :

Tinción Gram

resultados del antibiograma

Hisopado de lesión :

Bacilos Gram negativos *Acinetobacter baumannii*

Amikacina	sensible<=8
Cefepima	Sensible 4
Cefotaxime	Resistente 16
Ceftriaxona	Sensible 1
Gentamicina	Sensible 4
Imipenem	Sensible<=1
Levofloxacina	Sensible<=1
Meropenem	Sensible<=1
Piperacilina/tazobactam	Sensible 8/4
tetraciclina	Sensible 4
tobramicina	Sensible<=2

Trimetropim/sulfametasol	sensible
--------------------------	----------

Desarrollo de : Burkolderia cepacia complejo

cefepima	resistente
levofloxacina	Intermedio 4
Trimetroprim/sulfametoxazol	Sensible \leq 0.5/9.5

Se suspende triple esquema de antibioticoterapia en base a los resultados obtenidos por el laboratorio, que nos indican que la bacteria de mayor población es sensible a amikacina de 500 mg IV cada 12 hrs. Indicado por perfusión a 60 minutos durante seis días.

4.3 FASE QUIRÚRGICA

A los 18 días de ingreso al hospital, cuando la etapa aguda estaba resuelta, se realiza la eliminación de los órganos dentarios 36, 35 y 34, secuestrectomía, drenaje y lavado.

4.4 FASE POST QUIRÚRGICA

A la 3ra semana se da de alta hospitalaria con esquema de antibiótico terapia de vía oral, el cual consintió en ciprofloxacina V.O 500 mg cada 12 durante tres semanas. También se recomienda tomar 10 sesiones de oxígeno hiperbárico, se nota mejoría, hasta su completa recuperación.

A las dos semanas se dio de alta a la paciente.

4.5 RESULTADOS



Fig. 17 zona de osteonecrosis 15 días después del alta del hospital. Fuente: propia.



Fig .18 zona de osteonecrosis 30 días después del alta del hospital. Fuente: propia.

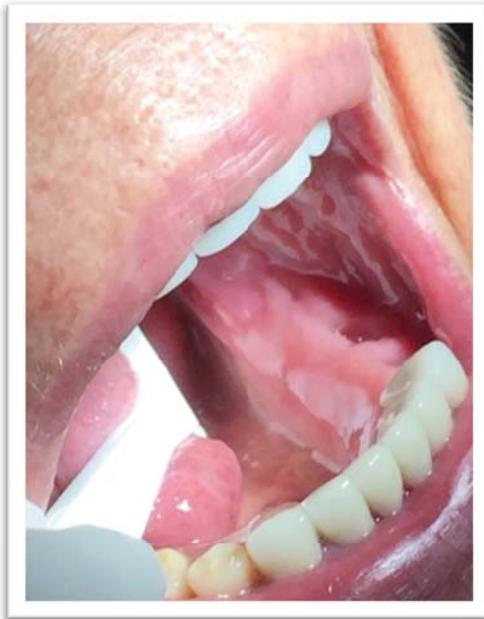


Fig. 19 zona de osteonecrosis 45 días después del alta del hospital. Fuente: propia.



Fig. 20.zona de osteonecrosis 90 días después del alta del hospital. Fuente: propia .



Fig.21 zona de osteonecrosis 30 días después del alta del hospital. Fuente: propia



Fig.22 zona de osteonecrosis 90 días después del alta del hospital. Fuente: propia



Fig 23 mucosa que se epitelizó correctamente. Fuente propia



Fig 24. La completa recuperación de la mucosa. Fuente propia.



Fig 25. Absceso agudo de cuello resuelto. Fuente propia.



Fig 26. Recuperación total del absceso agudo de cuello.
Fuente propia

5. Discusión

La acción inhibitoria concomitante de antirresorptivos y los corticoesteroides sobre el hueso y las células endoteliales produce una reducción de la tasa del recambio óseo. Y la inhibición de la inflamación con la osteonecrosis dando como resultado la exacerbación del absceso.

La peculiaridad de este caso consiste en la presencia del absceso agudo de cuello como reacción secundaria, existen muy pocos casos presentados en la literatura. Esta complicación es muy peligrosa por que estaba relacionada directamente con el espacio laríngeo lateral y tenía la posibilidad de diseminación por la cercanía al mediastino.

BRONJ puede ser una condición potencialmente mortal en pacientes tratados dentalmente, aunado a que también puede maximizar su farmacodinamia con otros medicamentos, en este caso los corticoesteroides.

Dentro del manejo a la paciente se recomendó hacer 10 sesiones de oxígeno hiperbárico. Navarro en el 2008 menciona que en general, no se han obtenido buenos resultados con la terapia de oxígeno hiperbárico, por lo que no se sugiere su uso.³⁷ Pero en este caso nosotros obtuvimos muy buenos resultados con 10 sesiones, ya que la zona cruenta que se presentó después de la secuestrectomía se epitelizó de mucosa sana en aproximadamente cuatro meses. Este tratamiento, junto con la correcta terapia de antibióticos, gel de clorexhidrina al 0.12% y la secuestrectomía conservadora permitieron la correcta evolución de la paciente.

Conclusión

La osteonecrosis relacionada con los bisfosfonatos de la mandíbula (BRONJ) es una reacción secundaria adversa al fármaco descrita como la destrucción progresiva y muerte del tejido óseo de la mandíbula, después de cursar por un tratamiento de bisfosfonatos, en este caso denosumab (Prolia). Se utiliza ampliamente para el tratamiento de la osteoporosis, y ahora en la prevención de la osteoporosis.

La correlación entre el uso de antirresorptivos, denosumab en inyección intradérmica, y el desarrollo de BRONJ fue descrita en la literatura desde 2003 por Marx³²

La toma de antirresorptivos junto con medicamentos que contienen corticoesteroides para minimizar la inflamación, aumenta el riesgo debido a la sinergia medicamentosa entre estos fármacos en el hueso, enmascarando el proceso infeccioso de parte del corticoesteroide haciendo que este se agudice y presente celulitis cercano al lugar de la necrosis, en este caso dando como resultado el absceso agudo de cuello.

Los medicamentos corticoesteroides actúan directamente sobre el hueso mediante la inhibición de la acción de los osteoblastos, favoreciendo a los osteoclastos e indirectamente a través de las vías hormonales.²⁷

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. M.Donald, JM. Martínez cirugía bucal, Patología y Técnica, Elsevier masson ppg 513-515
2. Suehara AB, Gonzales AJ, Alcadipani FA, Kavabata NK, Menezes MB, Deep neck infection – analysis of 80 cases, Rev Bras Otorrinolaringol 2008;74(2):253-9.
3. Kang SK, Lee S, Oh HK, Kang MW, Na MH, Yu JH, Koo BS, Lim SP. Clinical features of deep neck infections and predisposing factors for mediastinal extension. Korean J Thorac Cardiovasc Surg. 2012 Jun;45(3):171-6
4. <http://es.slideshare.net/dragonying227/lmites-del-cuello>
5. Netter F.H, MD. Atlas de anatomía humana. 5ª ed. España : Editorial, Elsevier pp 27-33
6. Guía de Práctica Clínica Diagnóstico y Tratamiento del Absceso Profundo de Cuello, México; Secretaria de Salud, 2009.
7. Chiapasco. Cirugía oral, 1ra.ed Barcelona España 2004, editorial MASSON S.A Pp.406
8. <http://i1.wp.com/saludaio.com/wp-content/uploads/2015/09/AcinetobacterBaumannii.JPG.jpg>
9. Gaddy JA, Actis LA. Regulation of Acinetobacter baumannii biofilm formation. Future Microbiol. 2009;4:273–278.
10. Tomaras AP, Flagler MJ, Dorsey CW, Gaddy JA, Actis LA. Characterization of a two-component regulatory system from Acinetobacter baumannii that controls biofilm formation and cellular morphology. Microbiology. 2008;154:3398–3409.
11. <https://miphidic.wordpress.com/2014/10/05/acinetobacter-baumannii-image/>

12. Baumann P. Isolation of *Acinetobacter* from soil and water. *J Bacteriol.* 1968;96:39–42.
13. Falagas ME, Karveli EA. The changing global epidemiology of *Acinetobacter baumannii* infections: a development with major public health implications. *Clin Microbiol Infect.* 2007;13:117–119.
14. Falagas ME, Kopterides P. Risk factors for the isolation of multi-drug-resistant *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa*: a systematic review of the literature. *J Hosp Infect.* 2006;64:7–15.
15. Antunes LC, Imperi F, Carattoli A, Visca P. Deciphering the multifactorial nature of *Acinetobacter baumannii* pathogenicity. *PLoS One.* 2011;6:e22674.
16. Gaddy JA, Actis LA. Regulation of *Acinetobacter baumannii* biofilm formation. *Future Microbiol.* 2009;4:273–278
17. Tomaras AP, Flagler MJ, Dorsey CW, Gaddy JA, Actis LA. Characterization of a two-component regulatory system from *Acinetobacter baumannii* that controls biofilm formation and cellular morphology. *Microbiology.* 2008;154:3398–3409.
18. Brossard KA, Campagnari AA. The *Acinetobacter baumannii* biofilm-associated protein plays a role in adherence to human epithelial cells. *Infect Immun.* 2012;80:228–233.
19. Fattahian Y, Rasooli I, Mousavi Gargari SL, Rahbar MR, Darvish Alipour A, Staneh S, Amani J. Protection against *Acinetobacter baumannii* infection via its functional deprivation of biofilm associated protein (Bap) *Microb Pathog.* 2011;51:402–406.
20. Magalhaes M, Doherty C, Govan JR, Vandamme P. Polyclonal outbreak of *Burkholderia cepacia* complex bacteremia in haemodialysis patients. *J Hosp Infect* 2003;54:120-3. 2.
21. Balkhy HH, Cunningham G, Francis C, Almuneef MA, Stevens G, et al. A national outbreak of *Burkholderia cepacia* infection and

- colonization secondary to intrinsic contamination of albuterol nebulization solution. AJICA Clinical Case Study 2005;33:182-8. 3.
22. https://www.google.com.mx/search?tbm=isch&q=BURKHOLDERIA+CEPACIA+COMPLEX&hl=es&authuser=0#imgrc=AF2OCbw_pl eX7M%3A
23. <http://www.fda.com/Denosumab> (Prolia, Amgen): Examen y aprobación de la FDA.
24. *Publicacion periódica en línea : Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.AEMP . Denosumab (PROLIA @R , XGVA@) RIESGO DE OSTEONECROSIS MANDIBULAR E HIPOCALCEMIA 2014.*
25. http://www.medicamentosplm.com/home/productos/prolia_solucion/2506/101/44450/1
26. http://www.fda.gov/downloads/advisorycommittees/committeesmeetingmaterials/drugs/reproductive_ealthdrugsadvisorycommittee/ucm249267.pdf
27. http://www.medicamentosplm.com/home/productos/prolia_solucion/2506/101/44450/1
28. http://www.medicamentosplm.com/home/productos/prolia_solucion/2506/101/44450/146
29. Marcin KOS. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. A review of 34 cases and evaluation of risk . JCMFS.2010
30. <http://www.iqb.es/cbasicas/farma/farma04/d009.htm>
31. http://www.facmed.unam.mx/bmnd/gi_2k8/prods/PRODS/Dexametasona%20Iny.htm
32. García AI, Hernández MS, Velasco BP, Lorrio JM Casado ER, Pardo ML, Relacion entre corticoides y bisfosfonatos. Estudio descriptivo de estos medicamentos en una muestra poblacional, <http://www.dental.tribune.com>
33. Kuijpers Sophie. Initial treatment of diffuse sclerosing osteomyelitis of

mandible whit bisphosphonates.JCMS.2011.

34. Mucke T, Haarmann S., Wolff K, Holzle F. Bisphosphonate related Osteonecrosis of the jaw treated by surgical resection and immediate osseous microvascular reconstruction JCMS. 2009. 37 PP291-297
35. http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/enero_2015/Dispo_0500-15.pdf
36. Redondo1, 2 MD, PhD, U. Medina-Moreno1 MD, PhD, J. Navarro-Dorado1, M. Ramajo1 PhD, T. Tejerina1 MD, PhD 1. Denosumab en el tratamiento de la osteoporosis posmenopáusia y de la pérdida de masa ósea en pacientes con deprivación androgénica. Actualidad en Farmacología y terapéutica. Marzo 2012
37. Navarro C, García F., Cirugía Oral. 1ª ed. Madrid: Editorial ARÁN. 2008 pp 281
38. Vieira F, Allen S, Stocks RM, Thompson JW, Deep Neck infection, Otolaryngol Clin N Am 41 (2008) 459–483
39. Marx RE. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. J Oral Maxillofac Surg. 2003;61:1115–1117.
40. Canalis E. Clinical review 83: Mechanisms of glucocorticoid action in bone: implications to glucocorticoid-induced osteoporosis. J Clin Endocrinol Metab. 1996;81:3441–3447.

