



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

OSTEONECROSIS EN IMPLANTE ASOCIADA A
BIFOSFONATOS. REPORTE DE UN CASO.

T E S I N A

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

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

P R E S E N T A:

LUIS FERNANDO GONZÁLEZ PATIÑO

TUTOR: Esp. JOSÉ LUIS ANTONIO CORTÉS BASURTO

ASESORA: Mtra. ROCÍO GLORIA FERNÁNDEZ LÓPEZ



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.

Gracias Dios por darme la vida para llegar hasta aquí, nunca me has dejado, siempre me acompañas y me das fortaleza, durante todo este tiempo pusiste a las personas indicadas para enseñarme de muchas maneras posibles, te agradezco por la vida de mis Padres y mi Hermana que han sido la más grande influencia en mi educación, porque me han dado lo mejor de ellos, su amor ha sido incondicional, son seres extraordinarios.

Gracias por esos amigos que siempre me apoyaron, que me mostraron empatía, amor y alegría.

Por esos profesores que se preocuparon por mi aprendizaje que compartieron sus conocimientos y ampliaron mi mente.

Por cada paciente que me dio su confianza y me permitió dar lo mejor de mí.

Por esta institución que me ha permitido prepararme profesionalmente.

Sígueme guiando para hacer de mi profesión un grande fruto para la sociedad.

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN	6
PROPÓSITO	7
OBJETIVOS	8
CAPÍTULO I TEJIDO ÓSEO	9
1.1 Definición.....	9
1.2 Células de tejido óseo	11
1.2.1 Células progenitora.....	11
1.2.2 Osteoblasto.....	12
1.2.3 Osteocito.....	13
1.2.4 Células de revestimiento óseo	15
1.2.5 Osteoclastos	16
1.3 Remodelado óseo	17
1.4 Hormonas y remodelado óseo.....	18
1.4.1 Hormona paratiroidea	19
1.4.2 Calcitrol 1,25 (OH) ₂ -Vitamina D	20
1.4.3 Calcitonina.....	20
1.4.4 Insulina.....	20
1.4.6 Glucocorticoides.....	20
1.4.7 Estrógenos.....	20
1.4.8 Hormona somatotropa.....	21
1.4.9 Prostaglandina E ₂	21
1.4.10 Péptido intestinal vasoactivo	21
1.5 Factores de crecimiento	21
1.5.1 Somatomedinas.....	22
1.5.2 Factores de crecimiento derivado de las plaquetas	22
1.5.3 Factores fibroblásticos del crecimiento.....	22
1.5.4 Factor epidérmico del crecimiento.....	22
1.5.5 Factores transformantes del crecimiento.....	23
1.6 Citocinas.....	23
1.7 Proteínas osteoinductoras.....	24
CAPÍTULO II BIFOSFONATOS	25
2.1 Definición.....	25
2.2 Clasificación de los bifosfonatos.....	26
2.3 Mecanismo de acción.....	27
2.3.1 Acción de los bifosfonatos	29
2.3.2 Acción en el crecimiento óseo	30

2.3.3 Acción antiangiogénica	30
2.4 Farmacocinética	30
2.5 Farmacodinamia	31
2.6 Posología	32
2.6.1 Etidronato.....	32
2.6.2 Clodronato	32
2.6.3 Tiludronato	32
2.6.4 Pamidronato.....	32
2.6.5 Alendronato.....	33
2.6.6 Risedronato.....	33
2.6.7 Ibandronato.....	34
2.6.8 Zoledronato.....	34
2.7 Antecedentes.....	35
2.8 Epidemiología.....	39
2.9 Efectos adversos	40
2.10 Protocolo de atención respecto a tratamiento con Bifosfonatos.....	42
2.11 Recomendaciones odontológicas a considerar durante la terapia con bifosfonatos	43
2.12 Recomendaciones en las distintas especialidades odontológicas	45
CAPÍTULO III DENOSUMAB	48
3.1 Definición.....	48
3.2 Indicaciones	48
3.3 Mecanismo de acción.....	48
3.4 Posología.....	49
3.5 Efectos adversos	49
3.6 Prevalencia.....	50
3.7 Comparativo entre el denosumab y los bifosfonatos.....	50
3.8 Osteonecrosis asociada a denosumab	52
3.9 Protocolo de atención	53
CAPÍTULO IV OSTEONECROSIS	54
4.1 Definición.....	54
4.2 Morfología	54
4.3 Osteonecrosis asociada a bifosfonatos	55
4.4 Incidencia estudio Escobar y colaboradores.....	56
4.5 Cuadro clínico.....	60
4.6 Fisiopatología	60
4.7 Diagnóstico.....	61
4.8 Evolución de la osteonecrosis.....	62

4.9 Tratamiento	64
CAPÍTULO V OSTEONECROSIS, IMPLANTES Y BIFOSFONATOS	68
5.1 Osteonecrosis en implantes dentales asociada a bifosfonatos	68
5.1.1 Osteonecrosis de los maxilares en pacientes sometidos a terapia con bifosfonatos orales e implantes dentales	69
5.2 Bifosfonatos e implantes en cirugía ortopédica.....	70
5.3 Bifosfonatos e implantes dentales	71
5.3.1 Bifosfonatos administrados local o sistémicamente y la osteointegración del implante dental en estudios con animales.....	71
5.3.2 Bifosfonatos y osteointegración del implante dental en estudios con humanos	72
5.3.3 Drug Holiday en pacientes sometidos a terapia con bifosfonatos orales e implantes dentales.....	74
CAPÍTULO VI EJEMPLO CASO CLÍNICO	76
6.1 Presentación del caso.....	76
6.2 Fase prequirúrgica.....	77
6.3 Fase quirúrgica	78
6.4 Fase posoperatoria.....	81
6.5 Resultado.....	82
CONCLUSIONES	83
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	85

INTRODUCCIÓN

Los bifosfonatos se indican para pacientes con diagnóstico de hipercalcemia, enfermedad de Paget, mieloma múltiple, enfermedades óseas metastásicas, cáncer y osteoporosis que será el grupo de pacientes, con terapéutica de antirresortivos que con más frecuencia acudirían a la consulta odontológica.

El tratamiento de bifosfonatos y antirresortivos, puede ser un factor para la presencia de osteonecrosis maxilar y/o mandibular en caso de tratamientos odontológicos como lo son las extracciones, implantes, endodoncias, tratamiento periodontal y prótesis, la relación de este medicamento y la patología fue reportada por primera vez en el año 2003.

La osteonecrosis se observa clínicamente como la exposición de hueso necrótico en la cavidad oral, esta exposición es originada por la acción antiangiogénica y de recambio óseo, es de lenta evolución, y no es una patología que se sane de manera espontánea o sin tratamiento.

Como toda patología, el realizar el diagnóstico temprano y oportuno con ayuda de auxiliares como lo son los estudios de laboratorio, de gabinete y de imagenología, facilitara las opciones de tratamiento y el impedimento del avance de la osteonecrosis. El tratamiento dependerá de la evolución de la osteonecrosis. No hay un tratamiento que garantice la resolución de la enfermedad pero todas las opciones de tratamiento están orientadas a la estimulación de la cicatrización, para mejorar la sintomatología y la calidad de vida del paciente.

En la actualidad la colocación de implantes como método de rehabilitación protésica a causa de la perdida dental ha ido creciendo, por tal motivo es importante conocer que a los pacientes que se les administran antirresortivos se les debe manejar con protocolos de seguridad para evitar una osteonecrosis después de la colocación de los implante.

PROPÓSITO

Examinar y analizar la acción que tienen los fármacos antirresortivos en relación a la presencia de osteonecrosis en tratamientos dentales, destacando la colocación de implantes. Enfatizando en los protocolos de atención y recomendaciones para evitar este efecto adverso ocasionado por este fármaco.

OBJETIVOS

Describir el método de atención llevado a cabo en un paciente con osteonecrosis en un implante dental asociada a antirresortivos, como los bifosfonatos y denosumab, teniendo resultados positivos en la cicatrización.

Informar la importancia de la consulta odontológica previa al tratamiento de bifosfonatos y/o antirresortivos.

CAPÍTULO I TEJIDO ÓSEO

1.1 Definición

Es una forma especializada de tejido conjuntivo que, al igual que otros tejidos conjuntivos, se compone de células y matriz extracelular. La característica que distingue el tejido óseo de otros tejidos conjuntivos es la mineralización de su matriz, que produce un tejido muy duro capaz de proporcionar sostén y protección.¹

La procedencia de los huesos faciales y algunos de los que cubren el cerebro surgen del mesénquima derivado de la cresta neural ectodérmica.²

El hueso es un tejido dinámico, profusamente vascularizado e innervado, en permanente interconexión con la sangre y en continua remodelación. Por un lado desempeña una función estructural y, por otro, de depósito mineral.³

El mineral es el fosfato de calcio en la forma de cristales de hidroxiapatita $[Ca_{10} (PO_4)_6 (OH)_2]$. En virtud de su contenido mineral, el tejido óseo también sirve de almacenamiento de calcio y fosfato. Tanto el calcio como el fosfato se pueden movilizar de la matriz ósea y ser captados por la sangre según sea necesario para mantener las concentraciones apropiadas en todo el organismo. Por lo tanto, además de sostén y protección, el tejido óseo desempeña un papel secundario importante en la regulación homeostática de los niveles de calcio en la sangre.¹

El principal componente estructural de la matriz ósea es el colágeno tipo I, en menor medida, el colágeno tipo V, en la matriz también se han encontrado vestigios de otros tipos de colágeno, como los tipos III, XI, XIII. Todas las moléculas de colágeno constituyen alrededor de 90% del peso total de las proteínas óseas.¹

La matriz también contiene otras proteínas (no colágenas) que componen la sustancia fundamental del tejido óseo. Como componente menor del hueso, ya que constituye solo el 10% del peso total de proteínas de la matriz ósea, es esencial para el desarrollo, el crecimiento, el remodelado y la reparación ósea. Tanto el colágeno como los componentes de la sustancia fundamental se mineralizan para formar el tejido óseo. Los cuatro grupos principales de proteínas no colágenas que se encuentran en la matriz ósea son los siguientes:

- Macromoléculas de proteoglicanos, que contienen una proteína central con cantidades diversas de cadenas laterales de glucosaminoglicanos (hialuronano, condroitín, sulfato y queratán sulfato) unidos en forma covalente. Contribuyen a que el hueso ofrezca resistencia a la compresión. También son responsables de la fijación de los factores de crecimiento y puede inhibir la mineralización.¹
- Glucoproteínas multiadhesivas, que intervienen en la adhesión de las células óseas y las fibras de colágenas a la sustancia fundamental mineralizada. Algunas de las glucoproteínas más importantes son la osteonectina, que sirve como adhesivo entre el colágeno y los cristales de hidroxapatita; la podoplanina (E11), que es producida exclusivamente por los osteocitos en respuesta al estrés mecánico; la proteína de la matriz de dentina (DMP) que es crítica para la mineralización de la matriz ósea y las sialoproteínas, como la osteopontina (conocida como BSP-1), que media la adhesión de las células a la matriz ósea y la BSP-2, que media la adhesión celular e inicia la formación de fosfato de calcio durante el proceso de mineralización.¹
- Proteínas dependientes de vitamina K osteoespecíficas, incluida la osteocalcina, que captura el calcio de la circulación y atrae y estimula los osteoclastos en el remodelado óseo; la proteína S, que contribuye a la eliminación de las células que sufren apoptosis y la proteína Gla de la matriz (MGP), que participa en el desarrollo de las calcificaciones vasculares.¹
- Factores de crecimiento y citocinas que son pequeñas proteínas reguladoras, como el factor de crecimiento similar a la insulina (IGF), el factor de necrosis tumoral alfa, el factor de crecimiento derivados de plaquetas (PDGF), las proteínas morfogenéticas óseas (BMP) la esclerostina (antagonista de BMP) y las interleucinas (IL-1,IL-6). Los miembros más singulares de este grupo son las BMP debido a que inducen la diferenciación de células mesenquimatosas en osteoblastos, las células formadoras del hueso. La BMP-7 human recombinante, también conocida como proteína osteogénica-1 (OP-1) ahora se utiliza clínicamente para inducir el crecimiento óseo después de la cirugía de

defectos mayores, fusiones de la columna o la implantación de materiales de injerto).¹

En la matriz ósea hay espacios llamados lagunas, cada una de las cuales contienen una célula ósea u osteocito. El osteocito extiende una gran cantidad de evaginaciones en pequeños túneles llamados canalículos. Los canalículos atraviesan la matriz mineralizada, conectando lagunas continuas y permitiendo el contacto entre las evaginaciones de los osteocitos vecinos. De esta manera, se forma una red continua de canalículos y lagunas con células y sus evaginaciones en toda la masa de tejido mineralizado. La microscopía electrónica muestra que las evaginaciones de los osteocitos están comunicadas a través de uniones de hendiduras. El tejido óseo depende de los osteocitos para mantener su viabilidad.¹

1.2 Células de tejido óseo

1.2.1 Células progenitoras

La osteogénesis es el proceso de formación del hueso nuevo, la cual es esencial para la función ósea normal. Se requiere una población de células osteoprogenitoras renovables (células precursoras de osteoblastos) que son sensibles a los estímulos moleculares que las transforman en células formadoras de tejido óseo. Las células osteoprogenitoras derivan de células madre mesenquimatosas de la médula ósea que tienen el potencial de diferenciarse en diferentes tipos celulares, incluidos en fibroblastos, osteoblastos, adipocitos, condrocitos, y células musculares. El factor clave que desencadena la diferenciación de las células osteoprogenitoras es un factor de transcripción llamado fijador central alfa o factor de transcripción 2 relacionado con runt (RUNX2). Esta proteína impulsa la expresión de genes que son característicos de fenotipo de osteoblasto. Los IGF-1 e IGF-2 estimulan la proliferación de las células osteoprogenitoras y la diferenciación en los osteoblastos. Las proteínas morfogenéticas osteoprogenitoras óseas (BMP) también desempeñan un papel en la diferenciación de los osteoblastos. Estudios recientes, han demostrado que la estimulación con impulsos electromagnéticos han sido benéficos en la curación de fracturas óseas debido a un aumento de la regeneración del tejido óseo. Este efecto está relacionado

con el aumento de la diferenciación de las células osteoprogenitoras después de la estimulación con un campo electromagnético.¹

Las células osteoprogenitoras se encuentran en las superficies externa e interna de los huesos y también pueden residir en el sistema que irriga el tejido óseo. Desde el punto de vista morfológico, comprenden las células del periostio que forman la capa más interna del periostio y las células del endostio que revisten las cavidades medulares, los conductos perforantes de (Volkmann). En los huesos en crecimiento, las células osteoprogenitoras aparecen aplanadas o escamosas un tanto pálidas, con un núcleo alargado u ovoide y un citoplasma acidófilo o ligeramente basófilo. Las fotomicrografías electrónicas permiten perfiles de retículo endoplásmico rugoso y ribosoma libres, así como un pequeño aparato de Golgi y otros orgánulos.¹

1.2.2 Osteoblastos

Al igual que los fibroblastos y el condroblasto, el osteoblasto es una célula secretora versátil que conserva la capacidad de dividirse. Secreta tanto colágeno tipo I (que constituye el 90% de la proteína ósea) como las proteínas de la matriz ósea, que constituyen la matriz no mineralizada inicial, llamada osteoide. Las proteínas de la matriz ósea producidas por el osteoblasto incluyen proteínas fijadoras de calcio como la osteocalcina y la osteonectina, las glucoproteínas multiadhesivas como las sialoproteínas óseas (BSP 1 (osteopontina) y BSP2), la trombospondina, proteoglucanos y sus agregados y la fosfatasa alcalina (ALP). Las concentraciones de ALP y de osteocalcina en circulación sanguínea se utilizan en clínica como marcadores de la actividad de los osteoblastos.¹

El osteoblasto también es responsable de la calcificación de la matriz ósea. Parece que el proceso de calcificación es iniciado por el osteoblasto mediante la secreción hacia la matriz de pequeñas vesículas matriciales, de entre 50nm a 250nm de diámetro limitadas por la membrana. Las vesículas contienen gran cantidad de ALP y se secretan activamente solo durante el periodo en el que la célula produce la matriz ósea.¹

Los osteoblastos se reconocen con el microscopio óptico por su forma cuboides o poliédrica y su distribución monoestratificada en la superficie donde

se está formando tejido óseo. La matriz recién sintetizada no es inmediatamente calcificada.¹

El citoplasma de los osteoblastos es notablemente basófilo, y el aparato de Golgi, debido a su tamaño, a veces se observa como una región clara junto al núcleo. Con la técnica del ácido peryódico-reactivo de Schiff (PAS) en el citoplasma se descubren pequeños gránulos y con las técnicas histoquímicas adecuadas puede detectarse una reacción intensa de ALP asociada con la membrana celular.¹

En contraste con los osteoblastos secretores que se ven donde hay depósito activo de matriz, los osteoblastos inactivos son células aplanadas que revisten la superficie ósea, estas células se parecen a las células osteoprogenitoras. Los osteoblastos responden a estímulos mecánicos para mediar los cambios en el crecimiento óseo y el remodelado de los huesos. A medida que se deposita la matriz osteoide, el osteoblasto queda finalmente rodeado por ella y, por lo tanto, se convierte en osteocito.¹

No todos los osteoblastos se designan para convertirse en osteocitos. Solo el 10% al 20% de los osteoblastos se diferencian en osteocitos. Otros se transforman en células inactivas y se convierten en células de revestimiento de endostio o periostio. No obstante, la mayoría de los osteoblastos sufren apoptosis. Las evaginaciones de los osteoblastos están en contacto con las de otros osteoblastos y osteocitos por medio de uniones de hendidura.¹

1.2.3 Osteocito

Una vez que el osteoblasto queda totalmente rodeado por el osteoide o matriz ósea cambia su nombre a osteocito. El proceso de transformación de los osteoblastos en osteocitos abarca unos tres días. Durante este tiempo, el osteoblasto produce una gran cantidad de matriz extra celular (casi tres veces su propio volumen celular), reduce su volumen casi 70% en comparación con el volumen original del osteoblasto, disminuye el tamaño y la cantidad de orgánulos y desarrolla largos procesos celulares que se irradian de su cuerpo celular. Cada osteocito desarrolla en promedio alrededor de 50 procesos celulares. Después de la mineralización de la matriz ósea, cada osteocito ocupa un espacio, o laguna, que se adapta a la forma de la célula. Los osteocitos extienden sus evaginaciones citoplasmáticas a través de los

canalículos de la matriz. Se comunican mediante estas evaginaciones con los osteocitos vecinos.¹

Y las células de revestimiento óseo, a través de las uniones de hendidura formadas por la familia de conexinas que se expresan en el tejido óseo.¹

Los osteocitos también pueden comunicarse en forma indirecta con los osteoblastos, las células endoteliales del sistema vascular de la médula ósea, los pericitos de los vasos sanguíneos y con otras células distantes a través de la expresión de diversas moléculas de señal, como el óxido nítrico y los transportadores de glutamato. Además de la comunicación típica célula a célula, los procesos de osteocitos contienen hemiconductos que proporcionan comunicación entre las células y la matriz extracelular. Los osteocitos son generalmente más pequeños que sus precursores por la cantidad reducida de citoplasma perinuclear. En el pasado, los osteocitos se consideran células pasivas responsables únicamente del mantenimiento de la matriz ósea. Descubrimientos recientes muestran que los osteocitos son células metabólicamente activas y multifuncionales. Intervienen en el proceso de mecanotransducción, en el cual estas células responden a las fuerzas mecánicas aplicadas al hueso. La disminución de los estímulos mecánicos provoca pérdida ósea, mientras que el aumento de estos estímulos promueve la formación del hueso.¹

Debido a la poca flexibilidad ósea, las fuerzas mecánicas aplicadas causan el flujo de líquido intersticial de los canalículos y lagunas hacia el lado comprimido del hueso. El movimiento del líquido intersticial a través del sistema canalicular genera un potencial eléctrico transitorio (potencial de flujo) en el momento en que se aplica fuerza. El potencial de flujo abre los conductos de calcio dependientes del voltaje en las membranas de los osteocitos, sobre las que fluye el líquido tisular. Los aumentos resultantes en el calcio intracelular, la adenosina trifosfato (ATP) la concentración de óxido nítrico y la síntesis de la prostaglandina E2, alteran la expresión de los genes *c-fos* y *cox-2* responsables de la formación del hueso.¹

Un osteocito responde a una fuerza mecánica reducida al secretar metaloproteinasas de la matriz (MMP). El espacio vacío que rodea los osteocitos es el resultado de la degradación enzimática de la matriz ósea por las MMP. El aumento de la fuerza mecánica activa los mecanismos

moleculares similares a los encontrados en los osteoblastos productores de matriz ósea. Los osteocitos son responsables del remodelado reversible de la matriz ósea pericanalicular y perilagunar. Este proceso se denomina remodelado osteocítico.¹

Osteocitos latentes; que tienen escasez de RER y un aparato de Golgi muy reducido. Una lámina osmiofílica que representa la matriz madura calcificada es vista cercanamente opuesta a la membrana celular.¹

Osteocitos formativos; que exhiben indicios de formación de matriz y presentan ciertas características similares a las de los osteoblastos. Por consiguiente, el RER y el aparato de Golgi son más abundantes y se observa osteoide en el espacio pericelular dentro de la laguna.¹

Osteocitos resortivos, al igual que los osteocitos formativos contienen una gran cantidad de cisternas del retículo endoplásmico, y un aparato de Golgi bien desarrollado. Además los lisosomas son bien visibles. La degradación ósea por las MMP secretadas por los osteocitos de resorción, antes se llamaba osteólisis osteocítica. El concepto actual de remodelado osteocítico es la función lítica de los osteocitos es responsable de la homeostasis del calcio y de los iones fosfato.¹

Los osteocitos son células de larga vida y su muerte podría atribuirse a la apoptosis, a la degeneración /necrosis, a la senectud (vejez) o la actividad de remodelado óseo por los osteoclastos. La vida media natural de los osteocitos es alrededor de 10 a 20 años.¹

1.2.4 Células de revestimiento óseo

En los sitios en los que no se está produciendo remodelado de tejido óseo, las superficies óseas están revestidas por una capa de células aplanadas con poco citoplasma y escasos orgánulos más allá de la región perinuclear. Estas células se llaman simplemente células del periostio y las que tapizan las superficies internas con frecuencia se denominan endostio. En los sitios donde las evaginaciones de las células de revestimiento óseo entran en contacto entre sí hay uniones de hendidura.¹

Las células revestimiento óseo constituyen una población celular que deriva de los osteoblastos. Se cree que intervienen en el mantenimiento y el soporte

nutricional de los osteocitos incluidos en la matriz ósea subyacente y que regulan el movimiento del calcio y el fosfato desde y hacia el hueso.¹

Estas nociones provienen de la observación de que los procesos celulares de las células de revestimiento óseo se extienden dentro de los canalículos del hueso contiguo y se comunican por medio de uniones de hendidura con las evaginaciones de los osteocitos. En estos aspectos, las células de revestimiento óseo se parecen poco a los osteocitos.¹

1.2.5 Osteoclastos

Los osteoclastos son células multinucleadas grandes que aparecen en los sitios donde ocurre la resorción ósea. Están apoyados directamente sobre la superficie ósea en proceso de resorción. Como resultado de la actividad de los osteoclastos, se forma una excavación llamada laguna de resorción (laguna de Howship) que se puede observar en el hueso directamente bajo el osteoclasto, la célula no solo es visible por su gran tamaño, sino también por su notable acidofilia. También exhibe una reacción histoquímica intensa para la fosfatasa ácida debido a los numerosos lisosomas que contiene. Una de estas enzimas, la fosfatasa ácida resistente al tartrato (TRAP) que pesa 35kDa y contiene hierro, se utiliza en clínica como un indicador de la actividad y diferenciación de los osteoclastos.¹

Los osteoclastos no están relacionados con los osteoblastos. Derivan de la fusión de células progenitoras hematopoyéticas mononucleares, células progenitoras de granulocitos/macrófagos (GMP, CFU-GM) que dan origen a los linajes de granulocitos y de monocitos. La formación de osteoclastos se produce en asociación estrecha con las células del estroma de la médula ósea. Estas células secretan citocinas esenciales para la diferenciación, tanto de los osteoclastos como de los macrófagos, partir de las células progenitoras GMP, que incluyen el factor estimulante de colonias de monocitos (M-CSF), el TNF y varias interleucinas. En el principio, las células predestinadas a convertirse en osteoclastos (precursores osteoclásticos) expresan dos importantes factores de transcripción, *c-fos* y NFκB, más tarde, una molécula receptora llamada receptor activador del factor nuclear κB (RANK) se expresa en su superficie. El receptor RANK interactúa con la molécula ligando de RANK (RANKL) que se produce y expresa en la superficie celular del estroma. El

mecanismo de señalización RANK-RANKL es esencial para la diferenciación y maduración de los osteoclastos. RANK-RANKL es esencial para la diferenciación y maduración de los osteoclastos. De modo alternativo, durante la inflamación, los linfocitos T activados pueden producir moléculas de RANKL, tanto unidas a la membrana como solubles. Por lo tanto, los procesos inflamatorios pueden estimular la resorción ósea mediada por osteoclastos. Esta vía puede ser bloqueada por la osteoprotegerina (OPG), que funciona como un receptor “señuelo” para RANKL. La falta de ligando disponible afecta el mecanismo de señalización de RANK-RANKL y actúa como un inhibidor poderoso de la formación de osteoclastos. Los osteoclastos son productores principales de la OPG, que está regulada por muchos reguladores metabólicos óseos, como la IL-1, el TNF, el TGF-beta y la vitamina D. La PGE2 es secretada por osteocitos estresados y estimula la producción de RANKL; sin embargo, los osteoblastos activos en la región de deposición ósea producen la OPG que inactiva el RANKL. Por lo tanto, las regiones donde los osteoblastos depositan hueso nuevo tendrán poca o ninguna actividad osteoclástica en contraste con las regiones circundantes con mayor actividad osteoclástica. Todas las sustancias que promueven el remodelado óseo por diferenciación de los osteoclastos y la resorción ósea actúan a través del sistema OPG/RANKL en la medula ósea. Tanto la OPG como el RANKL se detectan en una forma libre en la sangre y sus concentraciones pueden medirse con fines de diagnóstico y para monitorizar el tratamiento de muchas enfermedades óseas.¹

1.3 Remodelado óseo

Si el modelado óseo puede definirse como el proceso por el que los huesos crecen mantienen una determinada forma durante la infancia y adolescencia, el remodelado constituye un ciclo continuo y acoplado de resorción y reconstrucción de los huesos durante toda la vida del individuo. La resorción resulta de la degradación de la matriz osteoide y la disolución del componente mineral. La reconstrucción, es consecuencia de la síntesis y mineralización de nueva matriz, y el hecho clave para correcto remodelado será el acoplamiento y equilibrio entre resorción y formación de tejido esquelético.³

La afinidad del remodelado es neutralizar el desgaste y fatiga de los materiales del hueso, secundarios a las continuas tensiones a que son sometidos.³

Aunque con ciertas diferencias entre el hueso cortical y el trabecular, el remodelado resulta de la secuencia acoplada de las siguientes fases³

- Activación de los osteoclastos por estímulos físicos, hormonas y factores de crecimiento.³
- Resorción por los osteoclastos de la matriz mineralizada.³
- Invasión por osteoblastos del área resorbida, para iniciar y completar la formación de nuevo hueso.³

En el hueso cortical, los osteoclastos una vez activados forman paulatinamente un llamado “cono de penetración” que es un auténtico canal horadado en la corteza. De forma acoplada a la resorción se produce la atracción y agrupamiento de osteoblastos en la base del cono de penetración. Estas células sintetizan la matriz osteoide que rellenara los canales y seguidamente será mineralizada.³

En el hueso trabecular, la resorción se produce en áreas salpicadas a lo largo de la interfase existente entre la médula y las laminillas óseas. Así se originan interrupciones o recortes ondulados en las laminillas que reciben el nombre de lagunas de Howship. Cuando el área de resorción alcanza aproximadamente un tercio de su profundidad final, los osteoclastos son sustituidos por fagocitos mononucleares que completan la resorción. Inmediatamente se activan las células preosteoblásticas para dar lugar a osteoblastos que se arraciman en los bordes de las lagunas y que, sin demora, sintetizan la sustancia osteoide con las que se rellenan. Se ha calculado que el frente de resorción en el hueso trabecular avanza a razón de 10um/día perpendicularmente a la superficie del hueso y a 30um/día paralelamente a la misma.³

Un hecho básico en la resorción es la producción de enzimas proteolíticos, y en particular colagenasa, por células óseas. Es de destacar que en el tejido esquelético solo los osteoblastos y las células de su estirpe son capaces de segregar colagenasa (y no los osteoclastos, como pareciera lógico), enzima que producen de forma inactiva. Esta colagenasa inactiva pasaría a su forma activa por acción de la plasmina, a su vez formada a partir del plasminógeno por acción del activador tisular del plasminógeno (tPA). Las hormonas y

factores estimulantes de la resorción actuarían a través de la activación del tPA para, de esta forma indirecta, activar la colagenasa que separa a los osteoclastos de la matriz mineralizada, permitiéndoles su resorción.³

El acoplamiento continuo entre resorción y formación, por el que la cantidad destruida es sustituida por una cantidad similar de tejido esquelético nuevo, implicaría la comunicación entre las células responsables. Es probable que las enzimas proteolíticas y, el factor transformante del crecimiento, sean los que lleven a cabo esa transmisión de información.³

1.4 Hormonas y remodelado óseo

La acción fisiológica de las hormonas y de los factores de crecimiento no es independiente. Así, se ha demostrado que aquellas pueden regular la síntesis de dichos factores e influir en la combinación con sus receptores e influir en la combinación con sus receptores en cartílago y hueso.³

1.4.1 Hormona paratiroidea

La hormona es secretada por las células de la glándula paratiroides, es el regulador más importante de los niveles de calcio y fósforo en el líquido extracelular. Debido a que los osteoclastos no tienen receptores de PTH, esta hormona solo ejerce un efecto indirecto sobre los osteoclastos. En cambio, los osteocitos, los osteoblastos y los linfocitos T tienen receptores para PTH que activa a la adenilato ciclasa y se produce el aumento de las concentraciones intracelulares de AMPc. Una exposición con lapsos breves, corta e intermitentes a la PTH aumenta la masa ósea a través de la vía del monofosfato de adenosina (AMPc)/ IGF-1 en osteocitos y osteoblastos. Sin embargo, la exposición continua y prolongada a la PTH, aumenta la producción de RANKL por los linfocitos T y los osteoblastos, lo que conduce a la hiperactividad de los osteoclastos y finalmente a la osteoporosis. El estrógeno suprime la producción de RANKL por los linfocitos T.¹

1.4.2 Calcitrol 1,25 (OH)₂-Vitamina D

Inhibe in vitro e in vivo la proliferación y formación de los osteoblastos a partir de sus precursores. Unos y otros tienen receptores para esta hormona esteroidea que, además, se comporta como un importante factor para la resorción de hueso al incrementar el número y actividad de los osteoclastos.³

1.4.3 Calcitonina

Es la principal hormona inhibidora de la resorción ósea, al disminuir la formación y actividad de los osteoclastos. Estas células tienen abundantes receptores para CT, y cuando se exponen a ella pierden su movilidad y la capacidad de resorber hueso.³

1.4.4 Insulina

La insulina tiene una acción anabolizante sobre el hueso, in vitro incrementa la incorporación de aminoácidos al hueso embrionario y estimula la síntesis de proteínas por los osteoblastos. In vivo se ha visto que el déficit insulínico inhibe la formación de cartílago y la osteogénesis.³

1.4.5 Hormonas tiroideas

Son necesarias para un desarrollo y crecimiento esquelético normal. Por un lado estimulan la actividad de los osteoclastos, con la consiguiente resorción de cartílago y hueso y, por otro lado favorecen el desarrollo del cartílago de crecimiento.³

1.4.6 Glucocorticoides

Poseen receptores en los osteoblastos e inhiben la síntesis de matriz osteoide por estas células.³

1.4.7 Estrógenos

Tienen receptores en los osteoblastos e inhiben la resorción ósea. No está comprobado que induzcan la formación de hueso. Por su parte, la progesterona parece compartir los mismos receptores de los glucocorticoides en los osteoblastos y contrarresta su acción inhibidora de la síntesis de matriz

osteoide. Además, la progesterona tiene una acción positiva directa sobre la formación ósea por los osteoblastos, acción que esta facilitada por la presencia de estrógenos. La pérdida de masa ósea que ocurre en muchas mujeres tras la menopausia o la extirpación ovárica precoz, obedecería fundamentalmente a la privación simultánea de estrógenos y progesterona.³

1.4.8 Hormona somatotropa

Estimula la osteogénesis y es responsable del crecimiento ordenado y gradual del esqueleto y de resto de la economía. Su acción en cartílago y hueso esta mediada por las somatomedinas, cual síntesis favorece en hígado y en el propio hueso. Las somatomedinas estimulan la replicación de los preosteoblastos y la síntesis de osteoide por los osteoblastos. Además de mediar en la acción de la GH, parecen mediar también en el efecto anabólico de la PTH sobre el hueso.³

1.4.9 Prostaglandina E₂

Es un mediador de la formación y resorción de hueso, producida por los osteoblastos induce su síntesis de matriz osteoide. Asimismo la PGE₂ estimula la resorción ósea in vitro e in vivo.³

1.4.10 Péptido intestinal vasoactivo

Posee receptores en los osteoblastos y estimula la resorción ósea. La demostración de VIP en las terminales nerviosas en el hueso apunta a la coexistencia de un posible mecanismo nervioso en la regulación de la resorción ósea.³

1.5 Factores de crecimiento

Los factores de crecimiento (FC) son polipéptidos que actúan en el hueso incrementando la expresión fenotípica y el número de células de estirpe osteoblástica u osteoclástica. A esa capacidad mitogénica se añade su influencia sobre la actividad de osteoblastos y osteoclastos maduros.³

Aunque la función de algunos FC sobre el hueso es conocida desde hace años, no puede decirse lo mismo de otros, cuyo origen, estructura, interrelaciones e importancia fisiológica distan mucho de ser bien conocidas.³

1.5.1 Somatomedinas

Son péptidos que median en la acción de la GH en cartílago y hueso. Tienen acciones biológicas semejantes a las de la insulina, de ahí que también sean denominadas (factores del crecimiento semejante a la insulina) (IGF). Se conocen dos IGF: el IGF-I (o somatomedina C) y el IGF-II. Ambos sintetizados en el hígado, otros tejidos no esqueléticos y en los osteoblastos. Los efectos fisiológicos del IGF-I son mejor conocidos, así se ha visto que estimula la replicación de las células preosteoblásticas, incrementa la síntesis de matriz osteoide y estimula la síntesis de DNA y proteoglicanos en el cartílago. Media también en la acción anabólica que la PTH, a dosis bajas, posee sobre el tejido esquelético, e in vitro inhibe la degradación del colágeno.³

1.5.2 Factores de crecimiento derivado de las plaquetas

Es producido y liberado por estas células durante su agregación. No se ha demostrado su síntesis en el tejido esquelético. Tiene una acción mitogénica sobre los fibroblastos y las diferentes células precursoras presentes en el periostio. Favorece, asimismo, la síntesis y la degradación de la matriz osteoide, si bien su papel fisiológico más importante parece ser estimular la replicación celular y la formación de nuevos vasos sanguíneos. Por ello se ha postulado que podría intervenir en la reparación de las fracturas.³

1.5.3 Factores fibroblásticos del crecimiento

Fueron aislados inicialmente en hipófisis y cerebro, después en células del endotelio vascular. No hay evidencia de su síntesis en el tejido esquelético. Se conocen dos FGF: ácido y básico, con notable semejanza a la estructura en ellos. Ambos tienen actividad mitogénica sobre las células endoteliales vasculares y sobre células de estirpe osteoblástica, y la favorece la síntesis de las matrices extracelulares cartilaginosa y ósea. Por su capacidad de estimular

la replicación celular y la formación de vasos sanguíneos nuevos, se les atribuye una acción reparadora en heridas y fracturas.³

1.5.4 Factor epidérmico del crecimiento

Es un péptido de estructura casi idéntica a la de la urogastrona. Posee actividad mitogénica en distintas clases de células. En cultivos de células epiteliales, de condrocitos y de fibroblastos favorece la síntesis de DNA y la replicación celular. También estimula la replicación de fibroblastos y de células preosteoblásticas en el periostio. Por otra parte y aunque incrementa la proliferación de osteoblastos, inhibe la síntesis de matriz osteoide, algo no del todo sorprendente, ya que con frecuencias la propia replicación limita la función de las células maduras. Por último, el EGF estimula la resorción de tejido esquelético, probablemente a través de la PGE2. Como en los casos de PDFG y los FGF, no se ha demostrado la síntesis de EGF por las células óseas.³

1.5.5 Factores transformantes del crecimiento

Tienen semejanza estructural y funcional con e EGF. En particular, el TGF-Alfa comparte los mismos receptores del EGF y, aunque no se ha comprobado su origen óseo, favorece la proliferación de los osteoblastos, inhibe la síntesis de matriz osteoide y estimula la resorción del tejido esquelético.³

La trascendencia fisiológica de TGF-Beta parece mayor. Sintetizado por plaquetas, fibroblastos, células mesoteliales, condrocitos y osteoblastos, actúa como un coordinador o acoplador de la formación y resorción, modulando ambos procesos. Así, y en función del grado de diferenciación de la células sobre las que actúa, el TGF-Beta puede ser un agente mitogénico que estimula la diferenciación de los osteoblastos o, por el contrario, favorecer la formación y actividad de los osteoclastos.³

1.6 Citocinas

Las citocinas son péptidos producidos por los linfocitos y otros mononucleares. Poseen acciones inmutarías, reguladoras de actividades celulares y

mediadoras de procesos diversos. Las tres citoquinas con acción demostrada sobre el remodelado óseo son:

- Interleucina-1
- Los factores de necrosis tumoral
- Interferón gamma

Todas comparten un efecto inhibitor de la síntesis de matriz osteoide y estimulador de la resorción ósea. La trascendencia de su papel en condiciones fisiológicas esta por ser demostrada.³

1.7 Proteínas osteoinductoras

La osteoproteína morfogenética y la osteogenina, extraídas de la matriz osteoide y ya caracterizadas, son las responsables de la osificación que se produce en los tejidos blandos al trasplantar en ellos matriz mineralizada. Es probable que jueguen un cierto papel en la osificación fisiológica además de su probada acción positiva en la reparación de las fracturas.³

CAPÍTULO II BIFOSFONATOS

2.1 Definición

Los bifosfonatos (BF) o bifosfanatos, antes denominados difosfonatos, son los fármacos más empleados en los procesos en los que predomina la resorción ósea, como la enfermedad ósea de Paget, la osteoporosis, las metástasis óseas. Y también en el tratamiento de hipercalcemias, independiente de su origen.⁴

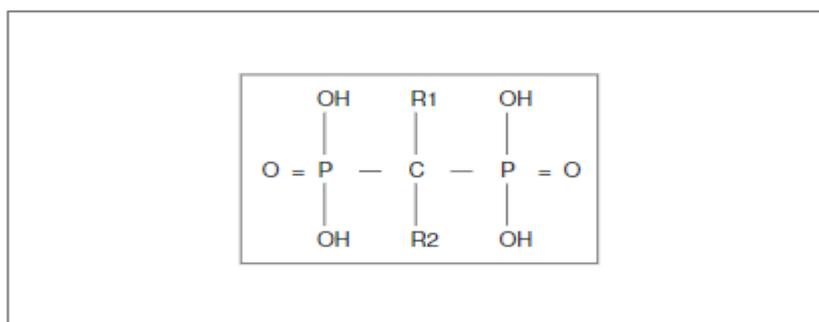
Son fármacos análogos de los pirofosfatos endógenos y se incorporan al torrente sanguíneo sin sufrir cambios metabólicos para después unirse a la hidroxiapatita ósea, con la que tienen una alta afinidad. Constituyen un grupo de fármacos capaces de reducir el recambio óseo y disminuir el remodelado activo en zonas donde existe una resorción excesiva.⁷

Son potentes inhibidores de los osteoclastos que por interacción con estas células producen una marcada disminución de la resorción ósea.⁴

Los bifosfonatos son derivados no biodegradables de los pirofosfatos, obtenidos mediante la sustitución del oxígeno que une los dos grupos fosfatos por carbono (P-C-P). Dicha modificación les confiere la capacidad de evitar ser descompuestos por la acción de las fosfatasas alcalinas circulantes y tisulares. In vivo, se absorben a los cristales de hidroxiapatita y, de esta forma, evitan su disolución. La estructura molecular de los bifosfonatos muestra tres dominios funcionales bien diferenciados: el dominio P-C-P se considera el gancho de unión del compuesto al mineral óseo, una cadena lateral R1 es el determinante de la unión a la hidroxiapatita y un tercer dominio constituido por la cadena R2 le confiere la potencia de unión al mineral óseo, la de acciones celulares y sus características y propiedades farmacológicas, además del perfil relativo a los efectos secundarios, puesto que es la presencia del nitrógeno en sus moléculas no solo confiere una mayor actividad antirresortiva, sino que es la responsable de la esofagitis, que puede seguir al empleo de los bifosfonatos.⁴

El análisis de la relación entre estructura y potencia antirresortiva ha permitido establecer que la capacidad de los bifosfonatos para inhibir la resorción ósea depende fundamentalmente de dos propiedades de la molécula¹⁰: (figura1).

- a) la acción de anclaje de los dos grupos fosfonados que junto con el grupo hidroxilo en posición R1 dan una mayor ligazón a la superficie ósea.¹⁰
- b) la conformación estructural y tridimensional de la cadena lateral en R2, que influencia la capacidad para interactuar con otras moléculas específicas y determina su actividad biológica.¹⁰



Estructura química genérica de los bifosfonatos. El grupo P-C-P es esencial para la actividad biológica. La cadena lateral R2 es responsable de la potencia del preparado. La presencia de un grupo OH en R1 incrementa la ligazón con la hidroxapatita.

fig.1.Fuente: Carranza F.H. 2000. Estructura química de los bifosfonatos.

Son compuestos que se caracterizan por una baja absorción intestinal (1% -5% de la dosis), pero con una altamente selectiva captación y retención a nivel óseo. Se estima que aproximadamente el 80% es eliminado por el riñón y el 20% captado por el hueso. Su vida media plasmática es de sólo una hora, pero su permanencia, una vez captado por el hueso es de años.¹⁰

2.2 Clasificación de los bifosfonatos

Existen dos tipos de bifosfonatos: los simples, a los que se denomina de primera generación y los complejos con largas cadenas laterales, que se designan de segunda y tercera generación.⁴

Los bifosfonatos han sido clasificados dentro de dos grupos en función de la presencia o no de nitrógeno en su molécula⁴:

- Nitrogenados o aminobifosfonatos: pamidronato, risedronato, alendronato, ácido zoledrónico, ibandronato.⁴
- No nitrogenados o no-aminobifosfonatos: etidronato y clodronato.⁴

Mycek M, refiere que existen tres generaciones de bifosfonatos en función a su estructura química, potencia y eficacia¹⁵:

1ª Generación: contienen cadenas laterales (medronato, clodronato y etidronato) o un grupo clorofenilo (tiludronato).¹⁵

2ª Generación: contienen un grupo nitrógeno en la cadena lateral. (alendronato y pamidronato) su potencia es 10 a 100 veces mayor que los de la 1ª generación.¹⁵

3ª Generación: contienen un átomo de nitrógeno con un anillo heterocíclico (risedronato y zoledronato), son 10,000 veces más potentes que los de 1ª generación.¹⁵

2.3 Mecanismo de acción

El mecanismo de acción de los bifosfonatos consiste en la interferencia en procesos bioquímicos específicos de los osteoclastos, lo que impide la fijación celular a la superficie ósea de resorción, la pérdida de actividad del borde festoneado y del ensamblaje citoesquelético. El mecanismo de acción difiere según posean o no nitrógeno en su cadena R2. Los bifosfonatos nitrogenados inhiben las enzimas de la vía del mevalonato, en particular la farnesilpirofosfato-sintetasa, una enzima que participa en la síntesis del colesterol. En la citada vía se sintetizan dos metabolitos, el farnesilpirofosfato y geranylgeranylpirofosfato, necesarios para la prenilación de proteínas del tipo Ras, Rho, Rab, y Rac ligandos de GTP, indispensables para la función del osteoclasto. La inhibición de la prenilación proteica y la disrupción funcional de dichas proteínas reguladoras explica la pérdida de actividad de los osteoclastos y la inducción final de apoptosis. Los bifosfonatos no nitrogenados son incorporados a análogos no hidrolizables de ATP, que adquieren un efecto citotóxico y que llevan al bloqueo de la función del osteoclasto y a su destrucción.⁴

Entre las propiedades biológicas y los mecanismos de acción de los bifosfonatos se encuentran los siguientes¹⁶:

- 1) Inhibición de la resorción ósea osteoclástica.
- 2) Inducción de los osteoblastos a secretar un inhibidor de la secreción ósea mediada por osteoclastos.
- 3) Inducción de apoptosis en los osteoclastos.

- 4) Inhibición de la apoptosis de osteocitos y células de la línea osteoblástica,
- 5) Efecto antiangiogénico que reduce el EGF (factor de crecimiento endotelial).

Además, los bifosfonatos presentan propiedades antitumorales¹⁶:

- 1) Inhibición de la proliferación e invasión de las células tumorales.
- 2) Inhibición de la adhesión de las células tumorales al tejido óseo.
- 3) Inducción de apoptosis en varias líneas celulares malignas.
- 4) Inhibición de la actividad proteolítica de las metaloproteinasas de la matriz.¹⁶

Los bifosfonatos se absorben muy poco (0,5-6%) menos aun en presencia de alimentos, y pasan a la circulación, de donde son rápidamente aclarados por eliminación renal intactos o por depositarse en el hueso, en sitios donde se lleva a cabo el proceso de formación, quedando allí depositados durante años. (7-10 años su media).⁴

Del hueso pasan a los osteoclastos por endocitosis durante la resorción ósea y en ellos se acumulan para actuar sobre el citoesqueleto, destruir el anillo de actina, desactivarlos y, finalmente, conducir a su apoptosis.⁴

Los bifosfonatos inhiben la resorción ósea afectando a la actividad resorptiva de los osteoclastos, a través de varios mecanismos: promoviendo la apoptosis del osteoclasto, inhibiendo la diferenciación osteoclástica, y afectando a los osteoblastos estimulando la secreción de inhibidores del reclutamiento de los osteoclastos. También tienen efecto antiangiogénico mediante la inhibición de células endoteliales, disminuyendo su proliferación e induciendo su apoptosis. Se incorporan al esqueleto óseo sin ser degradados metabólicamente y se liberan cuando el hueso en el que están depositados es resorbido, lo que hace que tengan una vida media larga (se estima que la vida media del alendronato es de diez años o más).⁷

El efecto antiangiogénico de los bifosfonatos puede posiblemente explicar la mayor frecuencia de lesiones en mandíbula, hueso que además posee características anatómicas y fisiológicas que favorecen su aparición.²¹

Los bifosfonatos pueden dividirse en dos tipos en función de su estructura química y mecanismo de acción.¹²

Los bifosfonatos más antiguos y menos potentes son captados por los osteoclastos, acumulándose en su interior e interfiriendo con la activación y diferenciación de células precursoras osteoclásticas en osteoblastos maduros, modificando su adherencia al hueso y originando su apoptosis. Este tipo de bifosfonatos actúan como pro-fármacos que, únicamente tras la absorción intracelular por parte de los osteoblastos, se convierten en metabolitos activos.¹²

Los bifosfonatos más potentes actúan inhibiendo la farnesildifosfato sintasa, una enzima de la vía de síntesis del colesterol a partir del mevalonato. Estos bifosfonatos contienen nitrógeno y suprimen indirectamente el proceso de geranyl-geranilación de las proteínas, lo que a su vez inhibe la actividad osteoclástica. Esto condiciona que la presencia o no de nitrógeno en su molécula conlleve diferencias de potencia *in vitro*.¹²

2.3.1 Acción de los bifosfonatos

Se ha descrito la presencia de ulceraciones crónicas en la mucosa oral asociados con alendronato, sobre todo en mujeres con osteoporosis, relacionadas con la ingesta inadecuada de bifosfonatos y que cedieron tras tratamiento con corticoides. Se están publicando numerosos casos de osteonecrosis de los maxilares en pacientes tratados con bifosfonatos (pamidronato y ácido zoledrónico) con mieloma múltiple o cáncer de mama. En condiciones normales, los mecanismos de resorción y aposición ósea son necesarios para reparar las microlesiones óseas, y se desarrolle la remodelación ósea fisiológica. El uso prolongado de bifosfonato afecta al proceso fisiológico de remodelado óseo. Los microtraumatismos no se reparan y se acumulan afectándose así la competencia biomecánica del hueso. Para explicar la aparición de osteonecrosis en maxilares se han propuesto dos teorías.⁷

2.3.2 Acción en el crecimiento óseo

Teoría relacionada con la acción de los bifosfonatos sobre el recambio óseo: los bifosfonatos se concentran en gran cantidad en los huesos maxilares, ya que tiene un mayor aporte sanguíneo que otros huesos y un intercambio óseo más rápido, relacionados con su gran actividad y con la presencia de los dientes. Esta circunstancia unida a la aparición frecuente de patologías dentales, tratamientos odontológicos y la fina mucosa que recubre el hueso maxilar, explicaría por qué esta condición osteonecrótica se manifiesta especialmente en estos huesos.⁷

El mantenimiento del modelado óseo es importante para mantener la viabilidad ósea. Si se disminuye severamente la función osteoclástica, los osteocitos no son reemplazados y tampoco se mantiene la red capilar ósea, favoreciendo el desarrollo de necrosis ósea. La rotura de la mucosa oral, ya sea por una ulceración traumática o por un acto quirúrgico, provoca una necrosis ósea local que va a progresar cuando fracasa la cicatrización ósea. El riesgo de osteonecrosis maxilar aumenta con la manipulación dental y con la mala higiene, ya que el hueso queda expuesto a la flora oral y se sobreinfecta dando lugar a dolor, tumefacción, supuración y necrosis ósea progresiva, difícil de controlar.⁷

2.3.3 Acción antiangiogénica

Teoría relacionada con la acción antiangiogénica de los bifosfonatos: esta teoría se basa en evidencias experimentales, según las cuales los bifosfonatos potentes también inhiben la neoangiogénesis capilar, disminuyendo la formación de capilares e inhibiendo los factores de crecimiento endoteliales, favoreciendo la necrosis avascular. Sin embargo, esta no debe ser la única causa ya que no se ha asociado a la utilización de drogas antiangiogénicas más potentes que los bifosfonatos.⁷

2.4 Farmacocinética

La alta selectividad de los bifosfonatos hacia el tejido óseo y eventualmente su rápida eliminación urinaria, han sido limitantes para estimar su penetración y concentración en diversos líquidos y tejidos corporales, por lo que los

esquemas terapéuticos se han desarrollado con cierto empirismo, estudiando sus efectos sobre la densidad mineral ósea y los marcadores bioquímicos. A pesar de que se han utilizado en la clínica por más de tres décadas, el conocimiento sobre sus propiedades farmacocinéticas y farmacodinamias aún es incompleto. A través de técnicas especiales de cromatografía, fluorimetría y espectrometría se sabe que son compuestos pobremente absorbidos por el estómago e intestino y de la dosis absorbida es incorporada al esqueleto, en donde inhiben de manera notable la resorción ósea y el resto es excretado sin cambios por vía urinaria. A pesar de esto, los bifosfonatos son capaces de suprimir el remodelado óseo entre un 40 a 80%, lo cual se traduce en cambios favorables detectables por densitometría en la densidad mineral ósea (DMO). Todos los bifosfonatos orales disminuyen notablemente su ya limitada absorción cuando se ingieren con alimentos y otros fármacos, por lo que los preparados orales siempre deben ingerirse en ayunas, de 45-60 minutos antes del desayuno.¹¹

2.5 Farmacodinamia

Todos los bifosfonatos actúan a través de la unión de los radicales de fosfato a la hidroxiapatita, en donde el carbono y el fosfato dan el nombre a estos fármacos (fosfonatos); la presencia de dos radicales de fosfonato (bifosfonatos) sirve de conexión o «gancho» para el mecanismo de acción molecular de estos compuestos; y bajo este diseño el etidronato fue el primer BF aprobado para su uso clínico hace más de 30 años. Los BF tienen dos radicales laterales: R1 y R2. El R1 es un hidroxilo común a todos los BF utilizados y permite su fijación al tejido óseo. En contraparte, las diferencias estructurales en el R2 dan las características particulares en potencia y efectos clínicos a cada uno de los diferentes compuestos. Los BF de segunda generación contienen un radical nitrogenado expresado como terminal «amino» que está ausente en los de primera generación. En la segunda generación, el pamidronato y alendronato contienen radicales amino libres; posteriormente, se desarrollaron moléculas más complejas con un anillo heterocíclico como risedronato y zolendronato (3ª generación) cuyo diseño fue para dar mayor eficacia y seguridad terapéutica.¹¹

2.6 Posología

La posología de los bifosfonatos difiere ampliamente según el preparado y el proceso patológico que se pretende tratar.⁴

2.6.1 Etidronato

Se emplea para la prevención y el tratamiento de la osteoporosis y en la enfermedad de Paget, en dosis de 400mg/día por vía oral durante 15 días, cada 3 meses en la primera y diariamente durante unos 6 meses en la segunda. En ambas su efectividad es moderada, y su ventaja, los mínimos efectos secundarios (dispepsia, flatulencia, estreñimiento o diarrea). Además de su bajo costo.⁴

2.6.2 Clodronato

Está disponible en ampollas de 300 mg y en comprimidos de 400 mg. Sus indicaciones más importantes son la hipercalcemia aguda (300 mg/día por vía intravenosa a lo largo de 4 horas en infusión durante 4 o 5 días) y la enfermedad ósea de Paget (1.600 mg/día en dos tomas orales durante 6 -12 meses). Con el clodronato y los bifosfonatos de generaciones posteriores se normalizan la fosfatasa alcalina y la captación del trazador en las gammagrafías óseas. El clodronato ha demostrado también su efectividad en la osteoporosis, pero no compite con los bifosfonatos de segunda y tercera generación.⁴

2.6.3 Tiludronato

Se presenta en comprimidos de 400 mg y esta solo indicado en la enfermedad de Paget. La duración del tratamiento es de 3 meses. Como todos los restantes bifosfonatos, ha de tomarse en ayunas o tras un largo periodo de carencia de alimentos.⁴

2.6.4 Pamidronato

Es un potente bifosfonato especialmente efectivo en hipercalcemias tumorales, metástasis óseas y enfermedad de Paget. No se utiliza en osteoporosis por los efectos secundarios causados tras la administración oral. Se ha utilizado con

éxito en el tratamiento de la osteogénesis imperfecta, por vía parenteral. Habitualmente se administra solo en infusión intravenosa de 2-4 horas de duración. La aplicación de bolo de pamidronato está contraindicada. Las dosis varían de un paciente a otro en función de la intensidad del trastorno. La dosis máxima es de 90 mg infundidos en suero salino o glucosado en 24 horas (puede repetirse a las 3 semanas). En las hipercalcemias se inicia el tratamiento con 15 mg y se procede de acuerdo con las modificaciones de la calcemia. En la enfermedad de Paget, la dosis total es de 180 mg distribuidos a lo largo de 6 semanas en infusiones cada 1 o 2 semanas, que se repite a los 6 meses, también en función de la efectividad. Con independencia de sus efectos adversos locales, es frecuente que los pacientes tratados con pamidronato sufran elevación de temperatura, somnolencia, náuseas, y vómitos, más rara vez molestias digestivas inespecíficas y dolores osteoarticulares y musculares.⁴

2.6.5 Alendronato

Esta indicado en la prevención de la osteoporosis, en dosis de 5mg/día y en su tratamiento, en dosis de 10 mg/día o de 70 mg/semana en ayunas. Los resultados comunicados a 10 años son excelentes. La reducción de la tasa de fracturas verticales oscila entre el 41 y el 90% según se trate de fracturas asintomáticas o clínicas y múltiples. Aunque el alendronato se ha utilizado en la enfermedad de Paget en dosis de 40 mg/día durante 6 meses, su indicación no ha sido aprobada en España. Su efecto secundario más importante es la esofagitis, que puede conducir a una estenosis esofágica. Está contraindicado en los casos que presentan hipocalcemia.⁴

2.6.6 Risedronato

Es un bifosfonato de tercera generación con una gran actividad, lo que reduce su dosificación a 5mg/día o 35mg/semana en la prevención y el tratamiento de la osteoporosis. Pronto se dispondrá de una presentación oral con 150 mg de dosificación mensual, una vez concluidos con éxito los ensayos clínicos concernientes. La tasa de reducción de fracturas vertebrales en la osteoporosis posmenopausia asciende al 61-65% en 1 año y a 59% en 5 años, en la osteoporosis corticoidea al 70% en 1 año y la de fracturas de cadera en

mujeres con osteoporosis establecida 60%. El risedronato está aprobado para su empleo en la enfermedad ósea de Paget en dosis de 30 mg/día durante 2 meses o, máximo, 3 meses con una gran efectividad. Las recidivas a los 12-18 meses no son óbice para repetir el tratamiento. Los efectos secundarios son mínimos. Los efectos digestivos son también lo más llamativos, aunque no tan intensos como con el alendronato.⁴

2.6.7 Ibandronato

Desde algún tiempo indicado para el tratamiento de las hipercalcemias y metástasis óseas tumorales, en dosis única intravenosa de 3mg. En la osteoporosis, el ibandronato, en dosis de 3 mg cada 3 meses por vía parenteral, aumenta la densidad mineral ósea. Recientemente se ha demostrado, en ensayos clínicos a doble ciego aleatorios frente a placebo, un efecto antifractura vertebral significativo en administración oral, tanto en dosis de 2,5 mg/día como de 150mg/mes, con la que se espera mejorar la adherencia de los pacientes al tratamiento de una enfermedad tan crónica como la osteoporosis. También es efectivo en la enfermedad de Paget en dosis intravenosa de 2mg.⁴

2.6.8 Zoledronato

El ácido zoledrónico está indicado para el tratamiento de las hipercalcemias y metástasis osteolíticas tumorales, en dosis de 4 mg en infusión intravenosa de 15 min de duración, que puede repetirse al reaparecer la hipercalcemia y cada mes en las metástasis óseas. Se emplea también en la enfermedad ósea de Paget, en dosis única de 5 mg intravenoso en infusión durante 15 minutos con una efectividad superior al risedronato y una persistencia de acción superior a 24 meses. En caso de reactivarse la enfermedad puede repetirse la dosis. El ácido zoledrónico aumenta, además, la densidad mineral ósea al año tras una dosis única de 4 mg y evita la pérdida de masa ósea en los casos de cáncer de mama tratados con inhibidores de la aromatasa, en dosis de 4 mg cada 6 meses. Por otras parte, ya se conoce que el ácido zoledrónico, en dosis anual de 5 mg en infusión de 5 min de duración en mujeres posmenopáusicas, reduce el riesgo relativo de fracturas vertebrales en un 70% y de cadera en un

40% a los 3 años, por lo que es de esperar una pronta aprobación de la indicación para el tratamiento de la osteoporosis. Con esta sustancia a largo plazo, al igual que con pamidronato, se han descrito casos aislados de necrosis mandibular y, en algunos pacientes, fibrilación auricular grave, que ni se observan con otros bifosfonatos.⁴

2.7 Antecedentes

En el año de 1865, el Prof. Fleisch y colaboradores observaron que el pirofosfato llevaba cristales de fosfato para el calcio impidiendo la formación de cristales y disolución in Vitro. En colaboración con el Dr. M. D. Francis y Dr. R.G.G Rusell, Prof. Fleisch y colaboradores mostraron que los análogos de los pirofosfatos, bifosfonatos llamados difosfonatos, interactuaban de forma similar al fosfato de calcio in Vitro, inhibiendo tanto la mineralización como la resorción ósea animal.⁵

En 1969 fue publicado por primera vez sobre los bifosfonatos en el *Science and Nature*. Veinte años más tarde estos elementos fueron utilizados en las drogas para disfunciones óseas.⁵

Berenson (1998) observó que el uso de pamidronato mejoraba la supervivencia y disminuía las complicaciones óseas. Este y otros estudios llevaron a propugnar el uso de estas drogas de forma indefinida.⁵

En el año 2003 fue relatada por primera vez la relación existente entre el bifosfonatos y la ONM. Desde entonces se han reportado numerosos casos que describen este nuevo cuadro clínico que acomete a los maxilares.⁵

Marx y Stern relataron que los pacientes con mieloma múltiple que reciben pamidronato podrían desarrollar necrosis avascular de los maxilares.⁵

Diversas publicaciones informan sobre pacientes que procuraron tratamiento para necrosis ósea intraoral que ocurrió espontáneamente después de extracciones dentales o trauma oral. Estos pacientes presentaron una historia de malignidad primaria, que incluye mieloma múltiple, carcinoma de mama y próstata, siendo tratados con pamidronato intravenoso o el ácido zoledrónico.⁵

Otros estudios sugieren que la dosis excesiva de bifosfonatos puede comprometer la calidad y densidad ósea. Este nuevo tipo de osteonecrosis de los maxilares es generalmente asociado a pacientes que presentan cáncer con metástasis ósea que son tratados con bifosfonatos y aquellos pacientes que reciben tratamiento para la prevención de osteoporosis.⁵

Wang y cols. Describe el caso de 3 pacientes del sexo femenino que recibieron quimioterapia para el tratamiento de cáncer de mama con metástasis, 2 pacientes desarrollaron necrosis óseas subsecuentes a procedimientos dentales y 1 paciente desarrollo espontáneamente osteonecrosis en la maxilar. Este autor relata que la osteonecrosis fue causada por la quimioterapia con docetaxel y paclitaxel, sin embargo en un reporte posterior sobre la relación de los bifosfonatos con la ONM los autores revelan que 3 pacientes fueron tratados con bifosfonato.⁵

Un estudio de Migliorati CA, Schubert MM, Peterson DE, Seneda LM informo sobre la osteonecrosis en 18 pacientes, posterior al tratamiento con pamidronato o el ácido zoledrónico por un periodo mínimo de 25 meses, 17 pacientes presentaban cáncer con metástasis ósea y 1 presentaba osteopenia. Del sexo femenino fueron reportados 14 casos y 4 del sexo masculino con una edad promedio total de 62 años. Las características clínicas de la ONM en la mayoría de los casos incluyeron infección y necrosis ósea mandibular asociados a extracciones dentales, infección y trauma. Dos pacientes desarrollaron osteonecrosis espontáneamente, sin evidencia clínica o radiográfica que pudiera sugerir alguna patosis relacionada.⁵

Ruggiero Y cols. (2004) reporta una revisión de 63 pacientes que habían recibido tratamiento con bifosfonatos intravenoso y pacientes que estaban en tratamiento crónico con bifosfonatos oral. De estos 63 pacientes, 28 presentaban mieloma múltiple; 20 pacientes, con diagnóstico de cáncer de mama; 3 presentaban cáncer de pulmón; 3, con cáncer de próstata; 1 presentaba plasmacitoma y 1 paciente, con diagnóstico de leucemia. Otros 7 pacientes, con diagnóstico de osteoporosis, no recibían tratamiento de quimioterapia. En este estudio, el autor reporta que 39 pacientes presentaron osteonecrosis de la mandíbula y 23 en la maxilar siendo que un paciente

presentó osteonecrosis tanto en maxilar como en mandíbula. Otro dato importante es que 54 pacientes relataron historia de extracción dental reciente en el lugar de la necrosis mientras que 9 pacientes presentaron exposición ósea espontánea.⁵

Bagan y cols. (2005) publicó una serie de 10 pacientes que presentaron osteonecrosis mandibular posterior al tratamiento de cáncer con quimioterapia. Estos autores relataron que el 50% de los casos de osteonecrosis fue localizado en la maxilar. En la mayoría de los casos esta lesión fue precedida por extracciones dentales.⁵

Durie y cols. (2005) publicó los resultados de una revisión realizada por la Fundación Internacional Mieloma, sobre los factores de riesgo en la osteonecrosis de los maxilares. Un total de 1.203 pacientes (904 con mieloma múltiple y 299 con cáncer de mama) participaron en la revisión. Estos autores determinaron que 62 pacientes con mieloma múltiple presentaban osteonecrosis de los maxilares mientras que 54 pacientes con indicio de presentar la lesión. En los pacientes con cáncer de mama 13 pacientes presentaban ONM y 23 pacientes con sospecha de presentar la lesión. Corticosteroides y talidomida estaban asociados con el desarrollo de ONM. El 81% de los casos de pacientes con manifestación de la lesión presentaba historia de problemas dentales. Este estudio reportó que el 10% de los pacientes que recibieron ácido zoledrónico y el 4% de los pacientes que recibieron pamidronato desarrollaron ONM.⁵

Un estudio de Hoff AO, Toth B, Altundag K, retrospectivo de 4.000 pacientes que recibían tratamiento con bifosfonatos intravenoso, identificó 33 casos de osteonecrosis mandibular (0,83% total de incidencia); 14 pacientes, con diagnóstico de cáncer de mama (incidencia de 1,2%) y 15 pacientes, con tratamiento para mieloma múltiple (incidencia de 2,8).⁵

Por su parte Otolina en el (2005) realiza una revisión retrospectiva de 5 pacientes que hacían uso de bifosfonatos y que desarrollaron ONM. Todos estos pacientes presentan historia previa de extracción dental. Es importante que los oncólogos y los odontólogos conozcan sobre los posibles efectos que

pueden producir los bifosfonatos, este autor recomienda realizar todo procedimiento de cirugía oral menor antes de iniciar el uso de estas drogas.⁵

Chiandussi y cols. (2006), relata sobre la importancia de realizar un diagnóstico clínico y por imágenes en aquellos pacientes que presentan ONM asociado a bifosfonatos. Identificar precozmente la lesión permitirá establecer un tratamiento adecuado evitando mayores consecuencias. Estos autores realizaron un estudio en 11 pacientes que presentaban ONM asociado a bifosfonatos y los cuales fueron sometidos a exámenes de imagen (radiografía convencional, tomografía computadorizada, resonancia magnética y ^{99mTc}-MDP 3-phase con la finalidad de describir la lesión. Como resultado, la radiografía convencional y la tomografía computadorizada exhiben lesiones osteolíticas a nivel del hueso cortical, en la resonancia magnética se observa un aspecto característico de osteonecrosis y edema en el tejido blando. La tomografía computadorizada y la resonancia magnética fueron muy útiles para definir la extensión de la lesión.⁵

Kumar y cols. (2007), reportan 3 casos de pacientes con ONM, describen los resultados de tratamientos y morbilidad de los mismos. Estos casos presentan estudios de imágenes comúnmente usados en la odontología: radiografía panorámica y tomografía computadorizada. El uso de los exámenes de imágenes puede permitir detectar precozmente esta lesión estableciéndose así un tratamiento adecuado. Estos autores señalan sobre el peligro de realizar procedimientos dentales invasivos en pacientes que reciben bifosfonatos.⁵

La Asociación Americana de Cirugía Oral y Maxilofacial (2007), emite un escrito en relación a bifosfonatos y osteonecrosis de los maxilares. El propósito de esta publicación es fijar una posición y proporcionar directrices al respecto. Como primer punto la AACOM describe sobre el riesgo que existe en un paciente que hace uso de bifosfonatos de desarrollar Osteonecrosis. Riesgos y beneficios de los bifosfonatos deben ser tomados en consideración al momento de decidir sobre el tratamiento que será llevado cabo. Como segundo punto, directriz de los clínicos con respecto al diagnóstico diferencial de la Osteonecrosis en pacientes con historia de tratamiento de bifosfonatos por vía intravenosa o vía oral. Y por último, señalan sobre las medidas preventivas que

deben ser tomadas en cuentas al momento de trata un paciente que haga uso de estas drogas. El tratamiento odontológico de los pacientes que están en tratamiento con bifosfonatos o que iniciaran el uso de los mismos permitirá actuar de manera preventiva. Si el paciente manifiesta la lesión el mismo será tratado dependiendo del estado actual de la enfermedad.⁵

2.8 Epidemiología

La incidencia verdadera de esta patología no ha sido determinada. La incidencia estimada es de 0,7 por 100.000 personas al año. Recientes estudios con pacientes con mieloma múltiple y en pacientes con cáncer de mama, quienes recibieron aminobifosfonatos intravenosos para el tratamiento de la enfermedad ósea metastásica, demostraron que un 6-11% de éstos pacientes desarrollaron osteonecrosis asociada al uso de bifosfonatos. La incidencia de esta patología ha sido fuertemente relacionada con el pamidronato, ácido zoledrónico y en pacientes con extracciones dentales recientes. Kahn y cols. Evaluaron la asociación de osteonecrosis de la mandíbula y el uso de bifosfonatos. Los datos que se relacionan con la incidencia de osteonecrosis de la mandíbula y los factores etiológicos son limitados, y la incidencia en la población general que no ingiere bifosfonatos es incierta. La evidencia es insuficiente para afirmar una relación entre el uso de bifosfonatos a bajas dosis en osteoporosis con osteonecrosis de la mandíbula. La incidencia reportada en la literatura es muy infrecuente 0,01 – 0,04%. La osteonecrosis de la mandíbula está principalmente asociada con el uso de bifosfonatos a dosis altas, normalmente diez a doce veces mayores como las que se usan en pacientes con cáncer.⁶

En la literatura hay publicados 368 casos de osteonecrosis maxilares asociadas a Bifosfonatos. De estos 368 pacientes, un 65% presentaban exposición ósea sólo en mandíbula, un 26% exposición sólo en maxilar y un 9% exposición en ambos. Se observa que hay predilección por sexo femenino en una relación de 3:2. La mayoría de las lesiones se encontraban en tercio posterior lingual de la mandíbula, cerca de la línea milohioidea. La afectación bilateral o multifocal fue más frecuente en maxilar que en mandíbula, (31% versus 23%). El 60% de las lesiones aparecieron tras extracción dental o cirugía dentoalveolar y el resto de los casos aparecieron espontáneamente. La mayoría de los pacientes, 94%,

recibieron bifosfonatos por vía intravenosas (pamidronato y ácido zoledrónico) y la mayoría de pacientes, 85%, tenían mieloma múltiple o cáncer de mama. El resto de pacientes tomaban por vía oral Bifosfonatos para osteoporosis o Enfermedad de Paget.⁷

2.9 Efectos adversos

Los principales efectos adversos de los bifosfonatos por vía oral son gastrointestinales, como náusea, dispepsia, dolor abdominal y erosión esofágica. Los de administración por vía intravenosa pueden producir fiebre, síntomas pseudogripales, reacciones en la zona de administración y alteraciones renales. También se han descrito efectos adversos graves, como la osteonecrosis maxilar y trastornos inflamatorios oculares. En 2004 la FDA informó sobre este posible efecto adverso, que fue calificado como efecto de grupo de todos los bifosfonatos.⁹

Los efectos adversos oculares de los fármacos representan el segundo motivo de consulta en oftalmología. A nivel ocular, los bifosfonatos por lo general inducen reacciones inflamatorias, entre ellas, conjuntivitis, uveítis y epiescleritis.¹²

La mayoría de los casos publicados están relacionados con la administración de pamidronato. Se han descrito 438 casos de efectos secundarios oculares de este grupo de fármacos en el Registro Nacional de EE.UU., la mayoría son inflamatorias (uveítis, escleritis y conjuntivitis). Así como el alendronato.¹²

Por otra parte, en enero de 2008 la FDA alertó sobre un riesgo de dolor óseo, articular y muscular intenso, a veces generalizado, en ocasiones incapacitante, en pacientes tratados con bifosfonatos, que puede aparecer de días a años después de iniciar el tratamiento. A diferencia de los síntomas pseudogripales agudos relacionados con la administración inicial de un bifosfonato por vía intravenosa o de dosis semanales o mensuales de un bifosfonato por vía oral, que se suelen resolver en unos días con el uso continuado del fármaco, este dolor habitualmente se mantiene con el tratamiento. Aunque algunos pacientes han experimentado mejoría completa al suspender el tratamiento, en otros la resolución ha sido lenta o incompleta. No se conocen los factores de riesgo ni su incidencia. Una encuesta en pacientes tratados con bifosfonatos que

presentaron este efecto adverso revela que el dolor era intenso en un 85% de los pacientes, aparecía durante las primeras 24 horas en un 25% de los casos y en los primeros seis meses de tratamiento en casi un tercio. En un 34% de los pacientes el dolor había durado más de un año, y en un 60% de los casos los síntomas no habían sido atribuidos al fármaco.⁹

Los resultados del ensayo clínico Horizon, publicado en mayo de 2007, mostraron que una dosis anual de ácido zoledrónico por vía intravenosa reduce el riesgo de fracturas en mujeres postmenopáusicas con osteoporosis. No obstante, se observó una mayor incidencia de fibrilación auricular grave entre las tratadas con ácido zoledrónico que entre las del grupo placebo. Este hallazgo motivó una revisión de los resultados del ensayo FIT con alendronato, que reveló que este fármaco aumenta el riesgo de fibrilación auricular en un 0,5% en términos absolutos. En un metanálisis de cuatro ensayos clínicos con bifosfonatos se observó un incremento significativo del riesgo de fibrilación auricular grave, con una incidencia de 0,69% entre las no tratadas, y de 1% entre las tratadas con bifosfonatos.⁹

En 2005 se describieron los primeros casos de fractura espontánea de fémur con retraso de la resolución en nueve pacientes tratados con alendronato durante más de tres años. Desde entonces se han publicado y se siguen publicando casos similares. La mayoría son mujeres de edad avanzada tratadas durante años con alendronato para una osteoporosis o una osteopenia, y que presentan una fractura de la diáfisis proximal de fémur o subtrocantérica. Son fracturas espontáneas o que ocurren tras un traumatismo mínimo. Algunos pacientes han presentado fractura de ambos fémures. Las fracturas suelen ir precedidas de dolor en el muslo afectado, tienen un patrón radiológico típico de fractura horizontal del fémur con hipertrofia de la diáfisis cortical, y muchas tardan en curar. En varias series de casos se han identificado pacientes tratados con alendronato durante años que presentaron fractura de diáfisis del fémur de causa inexplicable. En un estudio se examinaron 51 muestras de biopsia, obtenidas después de un ensayo clínico, de mujeres postmenopáusicas tratadas con alendronato durante tres años. Los resultados mostraron que el tratamiento prolongado con alendronato se asocia a un aumento proporcional a la dosis acumulada del número de osteoclastos, entre los que hay osteoclastos diferenciados gigantes,

hipernucleados y con apoptosis retardada. No se conocen las implicaciones clínicas de este hallazgo.⁹

Hasta febrero de 2009, la Agencia Europea del Medicamento (EMA) ha tenido conocimiento de 115 casos notificados o publicados de fracturas atípicas en pacientes tratados con alendronato durante 18 meses a 10 años. En 84 casos la fractura era de diáfisis proximal y subtrocantérica, se produjo de manera espontánea o tras un traumatismo mínimo, e iba precedida de dolor unas semanas o meses antes. Algunos datos sugieren que seguir tomando el alendronato después de una fractura implica un riesgo de retraso o ausencia en su consolidación. En algunos pacientes el tratamiento prolongado con bifosfonatos puede causar supresión excesiva del recambio óseo y dar lugar a un hueso frágil y quebradizo, a pesar del aumento de la densidad mineral ósea (DMO). Por eso, algunos autores recomiendan detener el tratamiento con bifosfonatos después de 5 años. Aunque no se sabe si todos los bifosfonatos comparten el mismo riesgo, los pacientes tratados con alguno de estos fármacos durante un período prolongado se deberían considerar de riesgo. En principio los bifosfonatos no se deberían considerar en pacientes que se recuperan de una fractura reciente, porque pueden interferir en la resolución de la fractura. Además, en los pacientes que han presentado una fractura de la diáfisis femoral, sería recomendable hacer una radiografía del fémur contralateral para identificar si hay engrosamiento cortical como signo precoz del riesgo de fractura.⁹

2.10 Protocolo de atención respecto a tratamiento con bifosfonatos

Pacientes que van a comenzar el tratamiento con bifosfonatos.²⁰

- Estudio de imágenes, como ortopantomografías y/o radiografías periapicales.
- Enseñanza de medidas de higiene rigurosa.
- Instalación de medidas preventivas acordes al paciente.
- Tratar las infecciones bucales activas.
- Extraer piezas retenidas que estén en posición submucosa, piezas no restaurables y las que periodontalmente están muy comprometidas.
- Realizar remodelado de rebordes filosos, y torus prominentes, para evitar ulceraciones mucosas.

- Colocación de Implantes dentales.
- Ortodoncia: más allá de ser tratamientos a largo plazo y de no estar netamente comprobado, es de suponer, que el movimiento dentario puede verse enlentecido o detenido.
- Realizar endodoncias y restauraciones de piezas con caries activas.
- Exploración y tratamiento periodontal y peri implantar.
- Identificar posibles factores irritativos (ejemplo, protésicos) que puedan provocar ulceraciones mucosas con exposición ósea, realizando la exploración minuciosa de los rebordes.
- Dar información exhaustiva al paciente.
- Controles odontológicos periódicos (cada 6 meses).²⁰

Recomendaciones antes de iniciar terapia con bifosfonatos¹⁸

1. Consulta odontológica.
2. Intercomunicación médico-odontólogo.
3. Examen clínico y Rx (periapical + panorámica).
4. Tratamiento dental: eliminar focos infecciosos para prevenir futuras intervenciones quirúrgicas.
5. No considerar la posibilidad futura de colocar implantes.
6. Remoción de torus mandibular o palatino con mucosa adelgazada.
7. Se recomienda profilaxis ATB para cualquier procedimiento invasivo.
8. No es necesario demorar terapia si hay que hacer tratamiento no invasivo; de ser invasivo, esperar un mes poscirugía para iniciar tratamiento.
9. Una vez iniciado el tratamiento, realizar controles odontológicos periódicos.¹⁸

2.11 Recomendaciones odontológicas a considerar durante la terapia con bifosfonatos

Si el paciente consume los bifosfonatos hace más de 3 años, se recomienda evitar todo tipo de maniobras quirúrgicas electivas. Ante la presencia de un foco infeccioso periapical, el tratamiento endodóntico debe ser la primera elección, se debe minimizar el trauma en el margen gingival al aislar al paciente y procurar un mínimo trauma periapical y periodontal, con cobertura antibiótica

simultánea. Control minucioso de las prótesis removibles existentes y/o rebasados con material blando de base, con la finalidad de evitar úlceras.²⁰

En el caso de tener que realizar tratamientos invasivos, como una extracción dental, es muy importante hacer hincapié en la asepsia, utilizar los instrumentos adecuados, realizar una minuciosa exploración visual y táctil del alvéolo post extracción, constatando la formación del coágulo para minimizar la probabilidad de infección, evaluar la posibilidad de protección del área intervenida y no dejar espículas óseas que puedan llegar a provocar úlceras por trauma a futuro.²⁰

Se recomienda realizar una técnica quirúrgica atraumática, con mínimo decolado del periostio y evitar la cicatrización por segunda intención. Se recomienda no realizar injertos óseos. Se reportan casos aislados de aparición de la lesión. Algunos autores recomiendan el uso de anestésicos sin vasoconstrictor. Siempre administrar antibióticos sistémicos previos y posteriores al tratamiento.²⁰

De elección amoxicilina/clavulánico 875/125 mg cada 8 horas, desde 2 días antes hasta 10 días después. En casos de alergia se puede sustituir por clindamicina 300 mg cada 6 horas. Otros autores recomiendan levofloxacino 500 mg cada 24 horas, metronidazol 500 mg cada 8 horas, doxiciclina 100 mg cada 24 horas o azitromicina 500 mg cada 24 horas. Enjuagues con colutorio de clorhexidina (CHX) al 0,12% tres veces al día durante 15 días, comenzando los mismos 48 horas antes de la intervención y programar revisiones semanales, hasta los 30-45 días para comprobar la reepitelización completa del lecho quirúrgico.²⁰

La Sociedad Española de cirugía oral y maxilofacial (SECOM) recomienda suspender la ingesta del fármaco 3 meses antes, hasta 3 meses después del tratamiento, con el aval del médico tratante. Estos tiempos se basan en datos de un análisis sanguíneo en el cual se investiga un marcador bioquímico, como es la concentración del telopéptido carboxiterminal del colágeno tipo I (CTX).²⁰

Este telopéptido es “cortado” de la molécula de colágeno por los osteoclastos durante la reabsorción ósea, de modo que su nivel en sangre sería proporcional al grado de actividad resortiva osteoclástica. De lo mencionado anteriormente, surge que sería un método de diagnóstico para analizar el grado de remodelación ósea. El valor medio normal de CTX ronda los 400 pg/ml, habiendo variaciones entre cada individuo de importancia de acuerdo a la existencia o no de factores asociados (edad, corticoides, osteoporosis, sexo, etc.).²⁰

Viéndose, una reducción de los valores de un 53% luego de la administración de bifosfonatos por un período de 3 meses. Si los niveles de CTX son iguales o superiores a 150 pg/ml, se asume que el riesgo de necrosis en relación con procedimientos quirúrgicos es mínimo. Sin embargo, si la cifra de CTX es inferior a 150 pg /ml es aconsejable diferir la cirugía y contactar al médico que ha indicado el uso de bifosfonatos. 3 meses después de suspender el uso de BFs se puede repetir la determinación de CTX. Si los valores se restablecieron se podrá intervenir con menor riesgo.²⁰

1. Exhaustivo examen odontológico.¹⁸
2. Examen radiológico: osteólisis, osteoesclerosis, pérdida de inserción, lesión de furcación.
3. Evitar exodoncias.
4. Movilidad de grado 1 y 2: ferulizar.
5. Movilidad de grado 3 con o sin absceso: exodoncia + ATB terapia.
6. Evaluar zonas de posible presión o fricción protética: aliviar.¹⁸

2.12 Recomendaciones en las distintas especialidades odontológicas

En pacientes sometidos a terapia con bifosfonatos, es imprescindible una atención dental especializada, existiendo una serie de recomendaciones consensuadas por las distintas especialidades odontológicas; y son las siguientes⁸:

Tratamiento conservador y endodoncia: la primera opción antes de extraer un diente no restaurable y con pronóstico incierto. Evitando sobreinstrumentación, sobreobturación y cirugía endodóntica.⁸

Bifosfonatos orales: tratamiento restaurador y endodóntico (evitar sobreinstrumentación y sobreobturación) .El tratamiento endodóntico quirúrgico podrá realizarse, pero no su uso continuado por el riesgo de ONM.⁸

Bifosfonatos intravenosos: tratamiento restaurador y endodóntico (evitar sobreinstrumentación y sobreobturación. Evitar cirugía endodónticas.⁸

Prótesis: Será conveniente asegurar el ajuste, estabilidad y oclusión adecuada tanto en prótesis removible como en totales, evitando áreas de presión excesiva y aristas agudas que puedan producir ulceraciones posteriores que acarrearían un agravamiento del problema y una posible exposición ósea en un futuro con cierta inclinación al desarrollo y padecimiento de la osteonecrosis.⁸

Tanto en pacientes con bifosfonatos orales como en intravenosos, evitar prótesis sobrecontorneadas o subcontorneadas, que favorecerían la retención de placa bacteriana, evitar áreas de presión excesiva y aristas agudas que puedan producir úlceras. Perseguir el buen ajuste, estabilidad y oclusión.⁸

Ortodoncia: no existen estudios que hablen de la osteonecrosis como efecto secundario de la ortodoncia, pero sí de que los pacientes que están en terapia con bifosfonatos pueden presentar inhibición en los movimientos dentarios, efectos en la reabsorción radicular, efectos en la sutura media palatina y efectos en la distancia osteogénica mandibular, con lo que deberán ser avisados de estas posibles complicaciones.⁸

Los dos tipos de bifosfonatos, pueden retrasar el recambio óseo y disminuir el movimiento ortodóncico, por lo que la terapia será más larga en estos pacientes. Además de producir efectos en la reabsorción radicular, expansión maxilar y en la sutura palatina.⁸

Periodoncia: la enfermedad periodontal supone una colonización de comunidades bacterianas o biofilm que produce infección e inflamación de los tejidos y pérdida de hueso circundante caracterizada por la respuesta inflamatoria del huésped a la microbiota de la placa y sus productos. Dicha respuesta inflamatoria se verá disminuida por la administración de estos fármacos, es por ello que habrá que establecer correctos índices gingivales e

índices periodontales, a través de la motivación en la higiene oral y su correspondiente mantenimiento.⁸

-Bifosfonatos orales: Profilaxis y Raspado Alisado Radicular, revisión cada 4-6 meses para el buen mantenimiento periodontal. Cirugía periodontal con cautela y explicando la posibilidad de padecer Osteonecrosis.⁸

-Bifosfonatos intravenosos: Profilaxis y Raspado Alisado Radicular, mantenimiento periodontal cada 4-6 meses. Evitar cirugía periodontal. Existe una asociación 7 veces mayor, de desarrollar osteonecrosis en pacientes con enfermedad periodontal, por eso evitar su instauración.⁸

Cirugía oral: como la regeneración ósea, implantes, cirugía periodontal, Constituye el apartado de máxima cautela, ya que el inherente trauma quirúrgico está altamente relacionado con la osteonecrosis maxilar. Si es absolutamente necesario realizar la cirugía, suele regirse por las recomendaciones de la AAOMS 2009. Independientemente de la patología oral a tratar, siempre se tendrá en cuenta, el tipo de bifosfonato, potencia y duración de la terapia, puesto que estará asociado con un mayor riesgo de ONM. Teniendo mayor asociación con ONM, los bifosfonatos intravenosos.⁸

-Bifosfonatos orales asociados con disrupciones óseas: profilaxis antibiótica previa al procedimiento y enjuagues de clorhexidina.⁸

a) Menos de 3 años de administración: discontinuación del fármaco 3 meses antes y 3 meses después de la cirugía.⁸

b) Más/ menos de 3 años de administración y en conjunción con corticoides: similar al apartado anterior, pero con más posibilidades de padecer ONM.⁸

Actualmente no existen estudios suficientes para sugerir que la cirugía oral, deba suspenderse en usuarios de bifosfonatos orales, teniendo bajo riesgo de Osteonecrosis.⁸

- Bifosfonatos intravenosos asociados con hipercalcemias malignas: totalmente contraindicada cualquier cirugía oral, por mayor asociación con Osteonecrosis.⁸

CAPÍTULO III DENOSUMAB

3.1 Definición

En 2010 se aprobó en EEUU el uso clínico del Denosumab para el tratamiento de la osteoporosis. Denosumab es un anticuerpo monoclonal IgG2 humano (no quimérico), que se une con gran afinidad y especificidad al ligando del receptor activador del factor nuclear kappa-B (RANKL), impidiendo la activación de su receptor RANK en la superficie de los precursores de los osteoclastos y en los osteoclastos. Al impedir la interacción RANKL/RANK, se inhibe la formación, la función y la supervivencia de los osteoclastos, lo que a su vez provoca una disminución de la resorción ósea.²⁵

3.2 Indicaciones

Está indicado para el tratamiento de la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas, para reducir la pérdida de masa ósea como consecuencia de un tratamiento de cáncer de mama, y para prevenir la pérdida ósea asociada con la supresión hormonal en varones con cáncer de próstata. Los efectos adversos a medio y largo plazo de este antirresortiva son desconocidos y están siendo estudiados.²⁵

También está indicado en el tratamiento de la pérdida ósea asociada con la supresión hormonal en hombres con cáncer de próstata con riesgo elevado de fracturas.²⁷

3.3 Mecanismo de acción

Haciendo referencia a denosumab se ha establecido la hipótesis de que una inhibición exagerada de la osteoclastogénesis y una disminución rápida del recambio óseo añadido a un daño tisular macrofágico, podrían desencadenar el desarrollo de osteonecrosis.²⁵

Se une con gran afinidad y especificidad al ligando RANKL, impidiendo la activación de su receptor, RANK, presente en la superficie de los osteoclastos y sus precursores. Al impedir la interacción RANKL/ RANK se inhibe la formación, activación y supervivencia de los osteoclastos, lo que provoca disminución de la resorción ósea. La producción del RANKL está aumentada cuando los

estrógenos están disminuidos, como pasa en la menopausia y en el caso de supresión hormonal, lo que lleva a un aumento de la resorción ósea.²⁷

La biodisponibilidad de denosumab es del 78%. La concentración sérica máxima se alcanza a los 10 días (2-28 días) y la semivida de eliminación es de 26 días (6-52 días). Los anticuerpos monoclonales se eliminan, en general, por catabolismo y procesos mediados por receptores, por lo que es improbable su eliminación por metabolismo hepático o excreción renal.²⁷

3.4 Posología

La dosis recomendada es 60 mg administrados en una única inyección subcutánea, una vez cada 6 meses en el muslo, abdomen o parte posterior del brazo.

Los pacientes deben tomar suplementos adecuados de calcio y vitamina D.²⁷

3.5 Efectos adversos

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia fueron infecciones del tracto urinario y tracto respiratorio superior, ciática, cataratas, estreñimiento, erupción cutánea y dolor en articulaciones. La principal preocupación sobre el uso a largo plazo se refiere a sus posibles efectos sobre el sistema inmunológico, ya que el RANKL también se expresa en las células inmunitarias.²⁷ Es importante monitorizar los niveles de calcio y corregir la hipocalcemia mediante el aporte adecuado de calcio y vitamina D antes de iniciar el tratamiento. Los pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <30 ml/min) o en diálisis presentan un riesgo más alto de desarrollar hipocalcemia.²⁷

Se han notificado casos raros de osteonecrosis de los maxilares, por lo que en pacientes con factores de riesgo se debería realizar una revisión dental con un tratamiento odontológico preventivo apropiado antes de iniciar el tratamiento con Denosumab y durante el mismo evitar procedimientos dentales invasivos.²⁷

3.6 Prevalencia

En los diferentes estudios revisados, la incidencia de la osteonecrosis en pacientes tratados con Denosumab varía del 0,9 al 5%. (Saad y cols. (2011), (Fizazi y cols. (2011)). Sin embargo, la AAOMS diferencia el riesgo de ONM dependiendo de si el paciente está tratado con Prolia® o Xgeva®. Mientras que en pacientes que toman Prolia® se habla de una incidencia de entre el 0,7-1,9%; la incidencia cuando se toma Xgeva® aumenta siendo comparable con la del Zoledronato. También la incidencia aumenta proporcionalmente con la mayor duración del tratamiento.²⁸

3.7 Comparativo entre el denosumab y los bifosfonatos

El denosumab es un anticuerpo monoclonal que neutraliza el receptor activador del factor nuclear B ligando (RANKL), citoquina producida por los osteoblastos que activa los receptores RANK presentes en los precursores de osteoclastos y en los osteoclastos. A diferencia de los bifosfonatos denosumab no se acumula en el hueso.²⁶

Los bifosfonatos son actualmente los fármacos más utilizados en el tratamiento farmacológico de la Osteoporosis. Su eficacia ha quedado ampliamente demostrada y en general son bien tolerados. Por otro lado, la eficacia clínica de Denosumab en la reducción de fracturas clínicamente relevantes, como las de cadera, aún está por determinar. No existen ensayos comparativos de Denosumab frente a bifosfonatos que midan la incidencia de fracturas y tampoco se ha estudiado su eficacia en mujeres previamente tratadas con bifosfonatos.²⁷

Denosumab puede aportar alguna ventaja en la adherencia al tratamiento por su comodidad posológica, si bien, a un costo muy superior.²⁷

El denosumab es una clase de medicamentos que son completamente diferentes de los medicamentos antirresortivos tradicionales, los bifosfonatos. El denosumab tiene varias ventajas, que incluyen una mejor tolerabilidad, facilidad de inyección subcutánea, una vida media más corta y una menor incidencia de nefrotoxicidad.

Se informó la incidencia de Osteonecrosis relacionada con denosumab. Para ser aproximadamente 0.01% a 0.03% en pacientes con osteoporosis y del 1% al 2% en pacientes con cáncer, tasas que parecen similares a las asociadas con Bifosfonatos.²⁹

Una ventaja que tiene denosumab sobre bifosfonatos en términos de interrupción del fármaco es que denosumab tiene una vida media mucho más corta (25,4 días) en comparación a los bifosfonatos (10-12 años). Saad y cols. Encontraron que los pacientes que tomaban denosumab tenían una mejor resolución de Osteonecrosis que los pacientes que toman el bifosfonato zoledronato. Sugirieron que la recuperación más rápida puede estar relacionada con la inhibición “reversible” de RANKL. Los inhibidores del ligando RANK no se unen a los huesos y sus efectos en la remodelación ósea son en su mayoría disminuidos. Dentro de los 6 meses posteriores al caso del tratamiento.²⁷

En contraste con el ácido zoledrónico, denosumab no se excreta a través de los riñones y, en consecuencia, se puede usar independientemente de la Función renal de los pacientes, sin monitorización renal ni ajustes de dosis.²⁸ (tabla 1).²⁸

- Casos de ONM de 3 ensayos clínicos inducidos por ácido zoledrónico y denosumab. Comparativa de los episodios asociados y de la localización de la ONM			
ONM	Zoledrónico (n=37)	Denosumab (n=52)	Total (N=89)
Episodio oral asociado :			
Extracción dental	24 (64,9)	31 (59,6)	55 (61,8)
Coincidiendo con infección oral	17 (45,9)	26 (50,0)	43 (48,3)
Dolor maxilar-mandíbula	25 (67,9)	48 (93,2)	73 (82,0)
Localización de la ONM:			
Mandíbula	31 (83,8)	34 (65,4)	65 (73,0)
Maxilar	5 (13,5)	15 (28,8)	20 (22,5)
Ambos	1 (2,7)	3 (5,8)	4 (4,5)
ONM: osteonecrosis de los maxilares.			
* Las extracciones orales se informaron durante el estudio; el dolor en maxilares y la infección oral fueron diagnosticadas antes o al mismo tiempo que la ONM.			

tabla.1. Fuente: Martínez Ferrero 2017.Comparativa de los episodios asociados y de la localización en la osteonecrosis

Por último, la relación beneficio/riesgo de Denosumab en el tratamiento de la pérdida ósea asociada a la supresión hormonal en hombres con cáncer de próstata, aún está por determinar. Los bifosfonatos han sido los fármacos más estudiados en este grupo de pacientes aunque no existe evidencia de su eficacia en la reducción de la incidencia de fracturas.²⁷

3.8 Osteonecrosis asociada a denosumab

El Denosumab cobra importancia en la Osteonecrosis por la supresión excesiva del remodelado óseo producida. La Osteonecrosis en pacientes que están medicados con Denosumab se ha identificado durante ensayos clínicos que evaluaban la eficacia del tratamiento. (Malan y cols. (2012) Se ha encontrado un papel importante tanto del intervalo entre las dosis de Denosumab y la dosis acumulativa en el desarrollo de Osteonecrosis relacionada con Denosumab.²⁸

También Papapoulos y cols. (2012), apoyan lo anterior reportando 2 casos de Osteonecrosis entre 4550 mujeres dentro de un estudio que investigaba la eficacia y seguridad del fármaco para el tratamiento de la osteoporosis. Estas pacientes recibían 60 mg de Denosumab cada 6 meses.²⁸

Se han publicado casos de pacientes con ONM por denosumab tratados con teriparatida. el mecanismo de acción de la teriparatida, que administrada de forma intermitente tiene un efecto anabólico sobre el hueso, podría justificar su uso en estos casos, ya que la teriparatida promueve la expresión del RANKL en preosteoblastos, incrementado la activación y el reclutamiento de osteoclastos mediado por osteoblastos. Estos fenómenos, descritos en el modelo patogénico para la osteonecrosis por bifosfonatos propuesto por Subramanian y cols. Es válido para la osteonecrosis por denosumab, se traducen en un incremento del remodelado óseo contrarrestando el efecto antirresortivo de denosumab. Es importante destacar que la teriparatida no está indicada en pacientes con hipercalcemia, enfermedad ósea metastásica, enfermedad de Paget del hueso, embarazo, pacientes con enfermedad ósea sometidos a radioterapia, insuficiencia renal y hepática. También se debe tener

en cuenta que la teriparatida no debe administrarse durante más de 24 meses.²⁵

3.9 Protocolo de atención

Actualmente no existe ninguna guía con evidencia para la toma de decisiones clínicas en Odontología a la hora de tratar pacientes medicados con inhibidores del RANKL. (Epstein y cols. 2013). Por lo tanto, es fundamental entender los efectos de los mismos en el metabolismo óseo y cómo puede afectar a nuestro tratamiento. La AAOMS recomienda un abordaje multidisciplinar pacientes tratados con antirresortivos. Esto incluye la consulta con un Odontólogo.

El inicio del cuidado de la salud oral disminuirá la necesidad de tratamiento dental, y con ello, la incidencia de la ONM. Vandone y cols. (2012), determinó que la disminución del riesgo era del 50%. Por tanto, se debe realizar un examen clínico y radiográfico, motivar y educar al paciente en materia de salud aplicaciones de flúor, pautar enjuagues de clorhexidina, realizar tratamiento periodontal básico si lo necesita, diagnosticar presencia de restos radiculares, caries, patología periapical, estabilidad oclusal etc. Hinchí y cols. (2013).

En cuanto a la retirada del fármaco antes de una extracción dental, el factor asociado más frecuente a la aparición de la ONM, hoy en día está en controversia.²⁸

CAPÍTULO IV OSTEONECROSIS

4.1 Definición

La osteonecrosis se refiere a la muerte del hueso y la medula en ausencia de infección.¹³

El infarto del hueso y de la médula ósea es un acontecimiento relativamente frecuente que puede ocurrir en la cavidad medular o que puede afectar tanto a la medula como a la cortical. La mayoría de los casos de necrosis ósea están relacionados con fracturas o con tratamiento corticoide. Otros factores diversos predisponen también a la osteonecrosis; alcoholismo, tratamiento con bifosfonatos (especialmente los maxilares), enfermedades de tejido conjuntivo, tratamiento corticoide, pancreatitis crónica, enfermedad por descompresión, enfermedad de Gaucher, infección, embarazo, radioterapia, drepanocitosis y otras anemias, traumatismos y tumores.¹⁴

Se cree que todos estos factores producen una insuficiencia vascular mediante una lesión mecánica de los vasos sanguíneos, tromboembolia, presión externa sobre los vasos u obstrucción venosa.¹⁴

4.2 Morfología

Con independencia de la causa, los infartos medulares son localizados y afectan al hueso esponjoso y a la médula ósea. La cortical no suele estar afectada gracias al flujo sanguíneo colateral. En los infartos subcondrales, la necrosis afecta a un segmento de tejido triangular o en forma de cuña con la lamina ósea subcondral en su base.¹⁴

El cartílago articular suprayacente permanece viable porque puede acceder a los nutrientes presentes en el líquido sinovial. En el análisis microscópico, el hueso necrótico se reconoce por la presencia de lagunas vacías rodeadas de adipocitos necróticos que, con frecuencia, están rotos. Los ácidos grasos liberados se unen al calcio y forman jabones de calcio insolubles que pueden persistir toda la vida.¹⁴

En la respuesta de reparación, los osteoclastos reabsorben las trabéculas necróticas. Las trabéculas que permanecen actúan como una plantilla para el depósito del hueso nuevo en un proceso denominado sustitución de arrastre.

En los infartos subcondrales, la velocidad de esta sustitución es demasiado lenta para ser efectiva, de modo que se produce un colapso del hueso necrótico y distorsión, fractura o incluso desprendimiento del cartílago articular.¹⁴

4.3 Osteonecrosis asociada a bifosfonatos

La osteonecrosis de los maxilares (ONM), asociada a los bifosfonatos se presenta con exposición del hueso en la cavidad oral, persistente por más de 8 semanas en un paciente bajo tratamiento con bifosfonatos y sin antecedente previo de radioterapia. La historia de la enfermedad generalmente inicia con una alveolitis, que progresa hacia una osteomielitis, con secuestros óseos.¹⁵

La osteonecrosis de los maxilares asociadas a bifosfonatos es un tipo de osteomielitis crónica de lenta progresión y cuya curación en forma espontánea es difícil. El fenómeno de la osteonecrosis de maxilares asociada al uso de bifosfonatos fue descubierta algunos años después de aprobarse el uso de estos fármacos.²¹

La osteonecrosis maxilar se desarrolla tras una inflamación crónica en un ambiente con deficiente vascularización, causando alteraciones en la microestructura ósea que conlleva a su colapso¹⁷.

Su diagnóstico es clínico, e incluye los siguientes criterios¹⁷:

- Paciente que ha recibido bifosfonatos intravenosos u orales sin antecedentes de radioterapia a nivel cervicofacial.
- Lesión ulcerada en la mucosa oral, con exposición ósea del maxilar superior o de la mandíbula de más de 8 semanas de evolución.¹⁷

Anteriormente al año 2003 se habían descrito en la literatura osteonecrosis de los maxilares como complicación terapéutica en pacientes en tratamiento por neoplasias y tumores malignos asociadas a la quimioterapia y radioterapia.¹⁶

A partir del año 2003 se comenzaron a publicar en la literatura casos y series de pacientes afectados principalmente con mieloma múltiple y cáncer de mama, que presentaban osteonecrosis de los maxilares y que tenían como patrón común en la terapia farmacológica el uso de bifosfonatos intravenosos: pamidronato 90 mg (Aredia®) y ácido zoledrónico 4 mg (Zometa®). Las

primeras series de esta complicación fueron publicadas ese mismo año: Marx (36 casos), Wang Y Cols. (3 casos) y Migliorati⁷ (5 casos). A pesar de que ya se conocían reacciones adversas al uso de bifosfonatos, la osteonecrosis de los maxilares no había sido detectada en los ensayos clínicos previos a la comercialización de estos fármacos.¹⁶

4.4 Incidencia estudio Escobar y colaboradores

Se recogen 340 casos de osteonecrosis de los maxilares asociada a bifosfonatos (ONB). Se contabilizaron 63 publicaciones, desde septiembre 2003 hasta mayo 2006.¹⁶ (tabla 2).¹⁶

- SERIES DE CASOS CON OSTEONECROSIS DE LOS MAXILARES, ASOCIADOS A BIFOSFONATOS (ONB)					
Autor	Año	n	Autor	Año	n
Marx ⁵	2003	36	Vanucchi ³⁶	2005	1
Wang ⁶	2003	3	Katz ³⁷	2005	3
Ruggiero ²¹	2004	63	Sarathy ³⁸	2005	2
Lugassy ²²	2004	3	Shirmer ³⁹	2005	6
Thakkar ²³	2004	14	Guarnery ⁴⁰	2005	3
Schuster ²⁴	2004	2	Markiewicz ⁴¹	2005	1
Pires ²⁵	2005	14	Bamias ⁴²	2005	17
Bagan ²⁶	2005	20	Dimitrakopoulos ⁴³	2006	11
Gibbs ²⁷	2005	8	Mignogna ⁴⁴	2006	1
Merigo ²⁸	2005	4	Badros ⁴⁵	2006	22
Carter ²⁹	2005	5	Farrugia ⁴⁶	2006	23
Lenz ³⁰	2005	3	Hansen ⁴⁷	2006	8
Ficarra ³¹	2005	9	Zuazaga ⁴⁸	2006	3
Melo ³²	2005	11	Zarychanskiu ⁴⁹	2006	12
Migliorati ³³	2005	18	Carneiro ⁵⁰	2006	1
Olson ³⁴	2005	1	Soileau ⁵¹	2006	1
Purcell ³⁵	2005	13			

tabla.2. Casos reportados.

El rango de edad fue de 36 a 92 años y el promedio de edad de 65,5 años. El pico de edad se localizó entre la séptima y la octava década.¹⁶ (tabla 3).¹⁶

TABLA 3.- DISTRIBUCIÓN POR DÉCADAS DE LA ONB		
	n	(%)
31-40	3	(0,9)
41-50	23	(6,8)
51-60	51	(15,0)
61-70	70	(20,6)
71-80	64	(18,8)
81-90	16	(4,7)
91-100	1	(0,3)
Sin información	112	(32,9)
Total	340	(100,0)

tabla.3. distribución por décadas.

El género más afectado fue el femenino (47,9%), en una relación de 2:2,6 con respecto al masculino.¹⁶ (tabla 4).¹⁶

TABLA 4.- DISTRIBUCIÓN POR GÉNERO DE LA ONB		
	n	(%)
Femenino	163	(47,9)
Masculino	127	(37,4)
Sin información	50	(14,7)
Total	340	(100,0)

tabla.4. comparativa de distribución de género en la osteonecrosis asociada a bifosfonatos.

El mieloma múltiple fue el diagnóstico primario más frecuente con el 51,2%.¹⁶ (tabla 5).¹⁶

TABLA 5 - DIAGNÓSTICO PRIMARIO ASOCIADO A ONB		
	n	(%)
Mieloma múltiple	174	(51,2)
Carcinoma mama	107	(31,4)
Carcinoma próstata	24	(7,1)
Osteoporosis	14	(4,1)
Otros	8	(2,3)
Carcinoma pulmón	5	(1,5)
Carcinoma renal	4	(1,2)
Enfermedad de Paget	4	(1,2)
Total	340	(100,0)

Otros: cáncer neuroendocrino, cáncer ovárico, displasia fibrosa, leucemia mieloide crónica, linfoma no hodgkin, mesotelioma pleural, plasmacitoma, sarcoma uterino.

Tabla.5. diagnóstico por el cual tomaban bifosfonatos.

El pamidronato fue el bifosfonato más utilizado (35,3%).¹⁶ (tabla 6).¹⁶

TABLA 6.- TIPO DE BIFOSFONATOS ASOCIADO A ONB		
	n	(%)
Pamidronato	120	(35,3)
Ácido zoledrónico	109	(32,0)
Pamidronato y ácido zoledrónico	90	(26,5)
Alendronato	13	(3,8)
Alendronato y ácido zoledrónico	2	(0,6)
Ibandronato y ácido zoledrónico	2	(0,6)
Clodronato	1	(0,3)
Ibandronato	1	(0,3)
Pamidronato, ibandronato y ácido zoledrónico	1	(0,3)
Risendronato	1	(0,3)
Total	340	(100,0)

tabla.6. bifosfonato con más asociación a osteonecrosis.

La mandíbula resultó el hueso más comprometido.¹⁶ (tabla 7).

TABLA 7.- LOCALIZACIÓN ASOCIADA A ONB		
	n	(%)
Mandíbula	200	(59,1)
Maxilar	71	(20,6)
Ambos	28	(8,2)
Sin información	41	(12,1)
Total	340	(100,0)

tabla.7. Localización de la osteonecrosis.

El ácido zoledrónico se utilizó principalmente en la terapia del cáncer de mama, en tanto que el pamidronato lo fue en el mieloma múltiple.¹⁶ (tabla 8).¹⁶

	Pamidronato		Ác. zoledrónico		Pamidronato y ác. zoledrónico		Alendronato	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Mieloma múltiple	76	(63,4)	39	(35,8)	57	(63,4)		
Cáncer de mama	31	(25,9)	47	(43,1)	26	(28,9)		
Cáncer de próstata	4	(3,3)	16	(14,7)	3	(3,3)		
Cáncer de riñón	2	(1,7)	1	(0,9)	1	(1,1)		
Enfermedad de Paget	2	(1,7)					2	(15,4)
Cáncer de pulmón	1	(0,8)	4	(3,7)				
Leucemia mieloide crónica	1	(0,8)						
Plasmacitoma	1	(0,8)						
Sarcoma uterino	1	(0,8)						
Mesotelioma pleural	1	(0,8)						
Linfoma no Hodgkin					1	(1,1)		
Cáncer ovárico					1	(1,1)		
Osteoporosis					1	(1,1)	11	(84,6)
Cáncer neuroendocrino	1	(0,9)						
Displasia fibrosa	1	(0,9)						
Total	120	(100,0)	109	(100,0)	90	(100,0)	13	(100,0)

tabla.8. distribución por tipo de bifosfonatos y diagnostico primario en osteonecrosis.

Se presentaron un 62,9% de exodoncias previas a la osteonecrosis y de éstas el 63,6% se localizaron en la mandíbula.¹⁶ (tabla 9).¹⁶

TABLA 9.- PORCENTAJE DE PROCEDIMIENTOS DENTALES PREVIOS A ONB		
	n	(%)
Exodoncia	214	(62,9)
Prótesis desajustada	3	(0,9)
Espontánea	123	(36,2)
Total	340	(100,0)

tabla.9. procedimiento dental previo a la osteonecrosis

4.5 Cuadro clínico

La osteonecrosis mandibular puede manifestarse de diversas manera: edema gingival masivo sin exposición de hueso necrótico, por la aparición inesperada de hueso necrótico en la cavidad oral acompañado de dolor intenso o bien ser asintomática. Los síntomas pueden remedar problemas dentales comunes, como caries o enfermedad periodontal. La osteonecrosis mandibular puede aparecer espontáneamente o luego de la extracción de una pieza dental. Se ha encontrado que los sitios más afectados son: mandíbula (78%), maxilar superior (16%) y ambos maxilares (5%); 52% tuvieron como antecedente la extracción dental y en 48% de ellos fue espontánea. La edad a la manifestación va de 56 a 71 años.¹⁰ El pamidronato y zoledronato intravenosos se acompañan de riesgo mayor, llega a presentarse hasta en 4 a 10% de los pacientes con cáncer que los reciben.¹⁹

4.6 Fisiopatología

La osteonecrosis mandibular puede deberse al efecto de los bifosfonatos al bloquear el remodelado óseo, lo cual puede causar excesiva mineralización y quizá esté relacionado con exceso de dosis. También se ha pensado que los bifosfonatos causan muerte celular (necrosis del osteocito) en la mandíbula, lo que la vuelve susceptible a la infección crónica. Otra teoría sugiere que el hueso está vivo hasta que se le daña o se infecta y debido a la resorción disminuida, producida por el bifosfonato, impide la formación de una superficie

ósea, para el restablecimiento de la cobertura ósea; aunque los osteocitos vivos en la lesión están contra la necrosis inducida por bifosfonatos. Otra teoría es que los bifosfonatos pueden inducir hipocalcemia e hiperparatiroidismo. El hiperparatiroidismo secundario es un factor responsable de osteodistrofia renal, misma que favorece la aparición de osteonecrosis en la cabeza femoral, por lo que extrapolando estos datos es posible que tuviera un papel en la génesis de la osteonecrosis mandibular.¹⁹

4.7 Diagnóstico

Se realiza con base en los antecedentes, cuadro clínico (principalmente dolor, 81.7%) y exámenes de radiodiagnóstico. En primer lugar, el antecedente de edad (séptima década de la vida) que refiera tratamiento con bifosfonatos intravenosos tipo pamidronato o zolendronato, tratamiento prolongado con los mismos, antecedente de quimioterapia (74.5%), extracción dental (69.3%), cáncer, medicación con glucocorticoides (38.2%), infección e insuficiencia renal.¹⁹

Los exámenes habituales son: ortopantomografía y tomografía, esta última aporta los mayores datos. En estos estudios se encuentran cambios escleróticos en el canal mandibular, ausencia o pobre cicatrización de alvéolos, lucencias periapicales, ensanchamiento del ligamento periapical, osteolisis, secuestro, fístula oroantral, engrosamiento de los tejidos blandos y formación de hueso perióstico.¹⁹

El radiodiagnóstico se realiza mediante OPG (ortopantomografía), TAC (tomografía axial computerizada) y RNM (resonancia magnética) siendo estas dos últimas las que detecten la enfermedad, ya que aportan información diagnóstica a la hora de detectar ONM, aunque no existe una correlación entre ellas, en la extensibilidad de la misma, por lo que se necesitan más estudios que se centren en investigar el grado de las lesiones de ONM con mayor precisión. El estudio de CTx o telopéptido carboxiterminal de colágeno tipo I, es un marcador de la remodelación ósea que indica el riesgo de padecer osteonecrosis, que según investigó Marx en 2007 cuando su valor está por encima de 150 pg/ml existe un riesgo bajo y puede realizarse cirugía; si su valor está entre 110-150 pg/ ml existe riesgo medio y si su valor está por

debajo de 110 pg/ml existe un riesgo alto y no puede practicarse la cirugía. Estudios posteriores para corroborar este marcador han sido llevados por la ASBMR (American Society for Bone and Mineral Research) en 2008 y SEIOMM (Sociedad Española de Investigación Ósea y de Metabolismo Mineral) en 2009, sin llegar a un consenso sobre la validez del marcador. Actualmente hay especialistas que se rigen por los valores del CTx y otros que prefieren seguir simplemente las pautas de tratamiento que se indican según el estadio que tenga el paciente. Por lo que no existe un consenso claro sobre éste biomarcador necesitándose más estudios a largo plazo y con unas muestras mayores de pacientes.⁸

Las lesiones maxilares más extensas se relacionan con formación de hueso en la membrana mucosa de Schneider. Los hallazgos bacteriológicos, por lo general, reportan actinomicas o flora mixta y los hallazgos histológicos muestran necrosis y osteomielitis. Los criterios diagnósticos más aceptados son¹⁹:

- 1) Paciente que ha recibido bifosfonatos por cáncer.
- 2) Existencia de úlceras en la mucosa del proceso alveolar, con exposición del hueso maxilar o mandibular.
- 3) El hueso observado al fondo de la ulceración parece hueso necrótico.
- 4) La lesión es producida espontáneamente o con más frecuencia, después de cirugía dental o procedimiento (especialmente extracción dental).
- 5) Ausencia de cicatrización durante un mínimo de 6 semanas; en la mayoría de los casos la lesión progresa, expande la exposición del hueso y aumenta el dolor.¹⁹

4.8 Evolución de la osteonecrosis

Ruggiero y Marx consideran tres estadios en la evolución¹⁵: (tabla 10).¹⁵

Estadio 1. Exposición ósea, hueso necrótico, asintomático, no hay infección.¹⁵

Estadio 2. Exposición ósea, hueso necrótico, dolor e infección.

2a Sin progresar.

2b Progresa pero sin llegar a estadio 3.¹⁵

Estadio 3. Exposición ósea, hueso necrótico, dolor e infección y uno o más de los siguientes signos: fractura patológica, fístula extra-oral.¹⁵

TABLA 10 - CLASIFICACIÓN CLÍNICA, SEGÚN RUGIERO SL (2006) Y BAGÁN Y COLS. (2009): (4,9)			
Estadio	Clasificación de Rugiero	Estadio	Clasificación de Bagán
1	Exposición ósea asintomática, sin signos clínicos de inflamación o infección.	1	Exposición ósea con hueso necrótico o una úlcera pequeña de la mucosa oral sin exposición del hueso necrótico. Asintomático.
2	Exposición ósea con infección, dolor, signos de eritema e inflamación de la mucosa, con o sin supuración.	2a	Exposición ósea con hueso necrótico o una pequeña fístula oral sin exposición de hueso, pero sintomática. Hay dolor e infección de los tejidos blandos/hueso. Se controla con tratamientos conservadores y no progresa.
3	Existe exposición ósea, dolor, inflamación e infección. Es frecuente que exista una fístula cutánea o fractura patológica.	2b	Exposición ósea con hueso necrótico o una fístula pequeña sin exposición de hueso, pero sintomática. Dolor e infección de tejidos blandos/hueso. No se controla con tratamientos conservadores y progresa.
		3	Exposición ósea. Hueso necrótico, dolor, infección y algún signo como fractura patológica, fístula extraoral u osteólisis que se extiende al borde inferior.

tabla.10. Rugiero S.L.,Bagán y cols. 2009. Osteonecrosis de maxilares asociada al uso de bifosfonatos: Revisión de 491 casos

La American Association of Oral and Maxilofacial Surgeons AAOMS²⁰:

Estadio 0. En riesgo. No hay evidencia clínica de necrosis ósea. Presenta síntomas, signos y/o hallazgos radiográficos inespecíficos.

Estadio I. Exposición de hueso necrótico, asintomático y sin signos de infección aguda.

Estadio II. Exposición de hueso necrótico asociado a dolor y signos de infección.

Estadio III. Exposición de hueso necrótico asociado a dolor, signos de infección, fístula cutánea y evidencia clínica y/o radiográfica de secuestro óseo u otra complicación (fracturas, etc.).²⁰

4.9 Tratamiento

El tratamiento de la osteonecrosis mandibular es motivo de controversia y la curación puede llegar a ser difícil. El mejor tratamiento es la prevención y comprende, en primer lugar, mejorar la salud oral: higiene oral adecuada, uso de enjuagues bucales y visitas frecuentes al dentista.¹⁹

Deben evitarse los procedimientos dentales innecesarios para minimizar el posible traumatismo a la mandíbula.¹⁹

El diagnóstico temprano es fundamental lo mismo que la indicación de antibióticos, como claritromicina junto con levofloxacina, resultan ser efectivos.¹⁹

En casos más avanzados la oxigenoterapia hiperbárica puede ser de utilidad, algunos autores ponen en duda esta última modalidad.¹⁹

Debido a que la persistencia de hueso expuesto se relaciona con morbilidad y dolor, otros autores recomiendan el desbridamiento, la resección ósea (secuestrectomía) y el cierre de tejidos blandos con tasas de curación hasta del 88% lo que también ha sido cuestionado por otros.¹⁹

Estadio I - se recomienda enjuagues con solución de clorhexidina al 0,12 % o al 0.2 %, 3 veces por día, o topificaciones con gel de clorhexidina a las que podemos ayudar con placas de protección, combinada o no con ATB.²⁰

Estadio II - Además de los cuidados locales con clorhexidina gel o solución, se agrega el uso de AINES y antibioterapia para evitar la infección, que es una de las causas de progresión de la lesión. Amoxicilina/clavulánico 875/125 mg cada 8 horas, por un período de 15 días. En casos de alergia clindamicina 300 mg cada 6 horas, levofloxacino 500 mg cada 24 horas, metronidazol 500 mg cada 8 horas, doxiciclina 100 mg cada 24 horas ó azitromicina 500 mg cada 24 horas. Estas pautas son variables y según la evolución de la lesión, se describen combinaciones de antibióticos. Si se sospecha de la posibilidad de una micosis, se dispone de la nistatina, miconazol o del fluconazol.²⁰

Estadio III - Se recomienda utilizar antibioterápicos de forma I/V. Los cultivos microbiológicos no son de utilidad, por la contaminación superficial habitual de

la flora oral (biofilm). El tipo de tratamiento quirúrgico y el momento de realizarlo es quizá la cuestión donde más dudas se plantean. La mayoría de los autores son partidarios de un tratamiento conservador, evitando desbridamientos agresivos debido a las recidivas y a las secuelas posteriores, corriendo el riesgo de aumentar el tamaño de la lesión. Se han utilizado desde técnicas basadas en el legrado y/o extirpación de fragmentos móviles y técnicas más agresivas que integran secuestrectomías y extirpaciones marginales o segmentarias. Si el hueso expuesto exhibe movilidad o evidencia radiográfica de secuestro, entonces debe ser eliminado. Los partidarios de tratamientos quirúrgicos agresivos prefieren desbridar ampliamente la zona y hacer un cierre primario, separando así la lesión de la flora oral, intentando evitar las infecciones crónicas y asociando en ocasiones técnicas de reconstrucción.²⁰

Actualmente, no existe un tratamiento efectivo y definitivo para los casos de osteonecrosis. Algunos responden con antibioterapia, siendo útil las penicilinas asociadas con inhibidores de las penicilinas, conjuntamente con irrigaciones locales con clorhexidina al 0,12% y desbridamiento menores de secuestros óseos. En esta técnica el hueso necrótico debe ser removido hasta el área donde el tejido óseo estuviese con presencia de vascularización (Migliorati, 2005). Otros esquema antibiótico incluye suspender el uso de bifosfonatos y remoción del secuestro óseo con el uso de antibioterapia incluyendo clindamicina por 2 semanas, amoxicilina y clavulanato por 2 semanas y penicilina G benzatina hasta la regresión del cuadro clínico (Dimitrakopoulos, 2006). Existen también otros casos donde el tratamiento consiste en el seguimiento del paciente en ausencia de intervención quirúrgica. De esta manera, el paciente deberá hacer uso de antimicrobiano durante la fase aguda, asociado a enjuagues bucales de uso continuo intentando disminuir posibles infecciones de este tejido óseo expuesto. La remoción del hueso necrótico puede en algunas situaciones agravar el cuadro clínico. Estudios recientes han asociado factores de crecimiento como plasma rico en plaqueta durante esta técnica con la finalidad de estimular la angiogénesis y reparación del tejido óseo local. En este procedimiento todo el hueso alveolar es removido, restando solamente el componente basal. Posteriormente es

colocado el plasma rico en plaqueta y finalmente se sutura la mucosa. (Curi, 2007).²²

El uso de antibióticos para tratar lesiones causadas por ONM ha tenido resultados ambiguos; el criterio clínico continua siendo importante. La elección del antibiótico será determinada preferiblemente por el estudio de cultivo y pruebas de sensibilidad. Se ha sugerido que la combinación de amoxicilina y metronidazol puede dar buenos resultados (Migliorati, 2003; Ruggiero, 2004).²²

Pacientes con ONM pueden presentar infección fúngica; en estos casos también se realizan estudios de cultivo y se opta generalmente por tratamientos con nistatina oral o micostatina en comprimidos. Microorganismos, aerobios mixtos y anaerobios han sido asociados también a esta lesión (Mehrotra, 2006). El constante proceso de remodelación ósea junto a las demandas funcionales sufridas por los tejidos óseos maxilares y mandibulares permiten que el metabolismo óseo sea eficiente y constante, lo cual permitiría también un mayor desarrollo de la ONM (Gutta,2007). En pacientes en los cuales el tratamiento conservador no ha sido eficaz se debe planificar una intervención quirúrgica para eliminar el tejido óseo necrótico (Jiménez, 2005).

La terapia con oxígeno hiperbárico es empleado para la prevención y tratamiento de osteorradionecrosis del componente maxilofacial; sin embargo, su uso ha sido bastante controversial. Finalmente, cuidados preventivos en todos los pacientes que van a recibir tratamiento con bifosfonatos deben ser tomados en consideración de evitar procedimientos invasivos una vez iniciado el tratamiento con estos fármacos continua siendo importante. La elección del antibiótico será determinada preferiblemente por el estudio de cultivo y pruebas de sensibilidad. Se ha sugerido que la combinación de amoxicilina y metronidazol puede dar buenos resultados (Migliorati, 2003; Ruggiero, 2004). Pacientes con ONM pueden presentar infección fúngica; en estos casos también se realizan estudios de cultivo y se opta generalmente por tratamientos con nistatina oral o micostatina en comprimidos. Microorganismos, aerobios mixtos y anaerobios han sido asociados también a esta lesión (Mehrotra, 2006). El constante proceso de remodelación ósea junto a las demandas funcionales sufridas por los tejidos óseos maxilares y mandibulares permiten que el metabolismo óseo sea eficiente y constante, lo cual permitiría también un mayor desarrollo de la ONM (Gutta,2007). En pacientes en los cuales el

tratamiento conservador no ha sido eficaz se debe planificar una intervención quirúrgica para eliminar el tejido óseo necrótico (Jiménez, 2005). La terapia con oxígeno hiperbárico es empleado para la prevención y tratamiento de osteorradionecrosis del componente maxilofacial; sin embargo, su uso ha sido bastante controversial. Finalmente, cuidados preventivos en todos los pacientes que van a recibir tratamiento con bifosfonatos deben ser tomados en consideración de evitar procedimientos invasivos una vez iniciado el tratamiento con estos fármacos.²²

CAPITULO V OSTEONECROSIS, IMPLANTES Y BIFOSFONATOS

5.1 Osteonecrosis en implantes dentales asociada a bifosfonatos

Hay ciertas condiciones sistémicas, como la osteoporosis, enfermedades cardiovasculares, diabetes mellitus, e hipotiroidismo, así como también, el hábito de fumar, que inciden sobre el éxito, la sobrevida o el fracaso de los implantes.²³

Los resultados de los artículos que analizan el fracaso de los implantes, en relación a osteoporosis, son controversiales. Según Mellado, el riesgo de osteonecrosis mandibular en pacientes con osteoporosis tratados con bifosfonatos es muy bajo, los pacientes deben ser informados y tienen que firmar un consentimiento con la inclusión de este punto concreto. En este sentido, un estudio canadiense indica que no existe relación entre la osteoporosis y la pérdida de implantes, obteniendo valores no significantes para asociar osteoporosis con fracaso o pérdida del implante. También, es importante considerar el tratamiento médico recibido por el paciente, ya que se han reportado riesgos de fracaso en mujeres, post menopausia, provocando osteonecrosis debido a el medicamento indicado en el tratamiento médico, que podrían generar fracasos de implantes dentales.²³

Otro factor importante a tener en cuenta corresponde a la situación de estímulo ósea al realizar la colocación de implantes, ya que su oseointegración estaría comprometida en aquellos pacientes que presentan susceptibilidad para desarrollar osteonecrosis maxilar por tratamiento crónico con bifosfonatos.²⁰

La posibilidad de aparición de ONM para procedimientos de colocación de implantes dentales, es poco probable. No se observan variaciones en los porcentajes de oseointegración. Los implantes dentales en pacientes que consumen bifosfonatos, diversos autores señalan que existe un riesgo mayor de fracaso, ya sea en la oseointegración cuando se colocan los implantes en pacientes que están en tratamiento con bifosfonatos o cuando ya se encuentran osteointegrados y el paciente comienza una terapia con bifosfonatos. Aunque este riesgo sería menor de un 1%.²¹

5.1.1 Osteonecrosis de los maxilares en pacientes sometidos a terapia con bifosfonatos orales e implantes dentales

Starck y Epker⁴⁵ (1995) publicaron el primer caso de Osteonecrosis asociada a bifosfonatos en un paciente sometido a terapia con implantes dentales. Desde entonces se han descrito un mayor número de casos. En 2007 Yarom y cols. Describieron 3 casos de ONMB en una serie de 11 mujeres que estaban en tratamiento con alendronato. Lazarovici y cols. Aportaron una serie de 27 pacientes en tratamiento con Bifosfonatos que desarrollaron Osteonecrosis tras terapia con implantes dentales, 11 de los cuales eran pacientes en tratamiento con bifosfonatos de larga duración. Kwon y cols, en un estudio reciente, estudiaron una serie de 19 pacientes en tratamiento con bifosfonatos (15 de ellos con bifosfonatos orales) que desarrollaron Osteonecrosis asociada a bifosfonatos tras rehabilitación con implantes dentales. Aunque en este estudio los autores consideraron solo 3 casos desencadenados por la propia cirugía. Jacobsen et al. Estudiaron una serie de 14 pacientes que desarrollaron ONMB tras tratamiento con implantes dentales; 5 de ellos estaban en tratamiento con bifosfonatos orales por osteoporosis. Los autores observaron que los implantes dentales localizados en la región posterior de la mandíbula y en el maxilar tenían un mayor riesgo de desarrollar ONMB. Además, en este estudio los autores encontraron inflamación aguda y crónica con presencia de *Actinomyces* tras analizar histológicamente las áreas de exposición ósea y de infección periimplantar. Esta correlación entre Osteonecrosis asociada a bifosfonatos e infección por *Actinomyces* también ha sido demostrada recientemente por Arranz Caso y cols. Tras analizar una serie de 11 pacientes en tratamiento con bifosfonatos orales o intravenosos, en los que se halló invasión ósea por bacteria del género *Actinomyces*. En 6 de los pacientes se consiguió la curación (recubrimiento total de hueso desnudo por mucosa adyacente), y en 3, una evolución favorable (recubrimiento parcial) tras tratamiento prolongado con amoxicilina.²⁴

López-Cedrún y cols. En un estudio multicéntrico reciente, aportaron una serie de 9 pacientes en tratamiento con bifosfonatos orales para la osteoporosis, que desarrollaron ONMB tras realizar terapia con implantes dentales. En concordancia con el estudio de Jacobsen et al, la mayoría de las lesiones

aparecieron en el sector posterior mandibular y alrededor del implante. El período medio de aparición de las lesiones desde el inicio del tratamiento con Bifosfonatos orales fue de 5 años. Los autores concluyeron que la Osteonecrosis asociada a bifosfonatos en pacientes sometidos a implantes dentales es una complicación que puede aparecer de forma precoz o tardía, sobre todo en pacientes en tratamiento con bifosfonatos de forma prolongada. Sin embargo, estudios con grandes series de pacientes demostraron que la incidencia de Osteonecrosis asociada a bifosfonatos en aquellos sometidos a implantes dentales parece ser baja. Goss y cols. Aportaron la información de 46 dentistas de Australia sobre 28.000 implantes en 16.000 pacientes, estimando una prevalencia de ONMB en estos de un 0,89%. Otros autores ya comentados anteriormente, como Grant y cols. En una serie de 115 pacientes o como Bell y Bell en otra de 42, no reportaron ningún caso de Osteonecrosis asociada a bifosfonatos en pacientes tratados con implantes dentales.²⁴

5.2 Bifosfonatos e implantes en cirugía ortopédica

La administración sistémica de bifosfonatos ha sido estudiada en cirugía ortopédica con el propósito de incrementar la osteointegración de implantes. Varios estudios muestran cómo los BF aumentan la densidad ósea alrededor del implante y la fuerza necesaria para retirar el mismo. Sin embargo, estos resultados solo se consiguen aplicando altas dosis de BF. Skoglund y cols. Realizaron un estudio sobre pacientes en tratamiento con ibandronato local y sistémico en los que se llevó a cabo la colocación de prótesis ortopédica. Los resultados del estudio confirmaron la capacidad de los bifosfonatos para incrementar significativamente la densidad ósea y la fuerza necesaria para retirar el implante. Toksvig-Larsen y Aspenberg analizaron una serie de 20 pacientes sometidos a la implantación de varios pines en la tibia, de los cuales uno estaba cubierto con bifosfonatos.²⁴

Concluyeron que los implantes cubiertos con bifosfonatos podrían ser usados con éxito en la metáfisis tibial, donde habitualmente los implantes muestran un alto índice de pérdida. Prieto-Alhambra y cols. Estudiaron una serie de pacientes sometidos a artroplastia de cadera y obtuvieron una mayor supervivencia del implante en los pacientes en tratamiento con bifosfonatos.

Sin embargo, recientemente la U. S. Food and Drug Administration, tras varios estudios, expone el creciente riesgo de sufrir fracturas atípicas de fémur (localizadas justo debajo de las subtrocantéreas) en aquellos pacientes en tratamiento prolongado con bifosfonatos.²⁴

5.3 Bifosfonatos e implantes dentales

Bifosfonatos administrados localmente y osteointegración del implante dental en estudios con animales En recientes estudios con animales se ha demostrado la existencia de un efecto positivo de los bifosfonatos en la calidad del hueso periimplantar. Wermelin y cols. Observaron que una vez liberado el bifosfonato de la superficie del implante, este reducía la actividad osteoclástica, cambiando el recambio óseo en favor de la formación ósea y consiguiendo una ganancia neta en la densidad ósea local. Meraw y Reeve evaluaron el efecto producido tras la liberación local de alendronato periimplantar en un modelo canino, utilizando una combinación de implantes de titanio y de hidroxiapatita cubiertos con o sin alendronato. El examen, realizado mediante histomorfometría, mostró un aumento de densidad ósea. Otro tipo de bifosfonatos administrados localmente han sido también testados. Ganguli y cols. Investigaron los efectos producidos por implantes de hidroxiapatita recubiertos con pamidronato, clodronato y etidronato. Los autores concluyeron que la unión de hidroxiapatita con los bifosfonato incrementaba la síntesis de osteoblastos, estimulando la osteointegración del implante.²⁴

5.3.1 Bifosfonatos administrados local o sistémicamente y la osteointegración del implante dental en estudios con animales

Otros autores han tratado de comparar los efectos producidos por los Bifosfonatos en función de la vía de administración. Abtahi y cols. En un estudio sobre ratas, analizaron cómo afectaba el tratamiento con bifosfonatos orales y sistémicos a la fijación del implante dental. Realizaron 4 grupos en función del tratamiento recibido: dexametasona subcutánea, dexametasona y alendronato de forma sistémica, zoledronato de forma local en el implante y dexametasona, y un grupo control, que no recibió tratamiento. Los 10 animales que recibieron tratamiento con bifosfonatos sistémicos desarrollaron lesiones

necróticas óseas adyacentes al implante. Tras el análisis mediante micro-TC, 9 de las 10 ratas desarrollaron mayor resorción ósea periimplantar, mientras que el grupo tratado con bifosfonatos de forma local mostró una mayor densidad ósea en la vecindad del implante.²⁴

Ayan y cols. Analizaron la osteointegración de los implantes en tibias de conejos tras la administración sistémica de ácido zoledrónico durante el procedimiento quirúrgico. Obtuvieron un aumento de formación ósea periimplantar a las 2 semanas con respecto al grupo control, y un incremento a las 4 semanas. Existen otros estudios en concordancia con el referido, en los que se demuestra un efecto positivo en la osteointegración del implante con la utilización de ácido zoledrónico durante la cirugía.²⁴

Qi y cols. Analizaron los efectos que producía la osteoporosis inducida en conejos mediante ovariectomía sobre el injerto de hueso autógeno (cresta iliaca), y cómo afectaba a la osteointegración del implante de titanio sobre dicho injerto. Evaluaron si el ácido zoledrónico podía revertir el efecto negativo de la osteoporosis e, incluso, aumentar la fijación del implante en el injerto autógeno sobre la tibia de dichos leporinos. La muestra fue dividida en 5 grupos en función del tratamiento. Se analizaron parámetros como el porcentaje de contacto implante-hueso, obteniéndose mejores resultados en el grupo tratado con ácido zoledrónico local y sistémicamente y en el grupo no ovariectomizado, mientras que los pertenecientes al grupo doblemente ovariectomizado y no tratados mostraron tasas de osteointegración más bajas. Confirmaron mediante test biomecánico que la fuerza requerida para la retirada del implante era mayor en el grupo tratado con bifosfonatos de forma combinada.²⁴

5.3.2 Bifosfonatos y osteointegración del implante dental en estudios con humanos

La utilización de implantes dentales cubiertos con bifosfonatos ha sido probada con éxito en ensayos clínicos aleatorizados con humanos. Sin embargo, se ha evidenciado que podría aumentar el riesgo de osteonecrosis, al menos en la vecindad del implante. El estudio llevado a cabo por Abtahi y cols. Donde los implantes cubiertos de pamidronato e ibandronato fueron insertados en el

maxilar humano, demostró que la estabilidad del implante dental era mayor con respecto al grupo control, y que empeoraba en los pacientes tratados con bifosfonatos de forma sistémica. No obtuvieron complicaciones.²⁴

McKenzie y cols. Observaron que el zoledronato permanecía adyacente al implante, con mínima distribución sistémica. La asociación entre la ingesta de bifosfonatos orales y el fracaso del implante dental no ha quedado suficientemente demostrada. Distintos estudios analizaron en profundidad lo planteado anteriormente. Koka y cols. Llevaron a cabo un interesante estudio sobre una muestra de mujeres posmenopáusicas en tratamiento con bifosfonatos en las que se realizó rehabilitación con implantes dentales. Observaron que la supervivencia del implante en pacientes en tratamiento con bifosfonatos (99,1%) y sin tratamiento con bifosfonatos (98,1%) era similar. Kasai y cols. Reportaron un 86% de éxito en la supervivencia del implante en pacientes en tratamiento con bifosfonatos frente al 95% de éxito en los pacientes no sometidos a ninguna terapia. Aunque ninguno de los pacientes desarrolló osteonecrosis, se observó menor osteointegración en pacientes con bifosfonatos. Grant y cols. Concluyeron que la terapia con bifosfonatos no parece afectar significativamente a la supervivencia del implante dental. Similar resultado obtuvieron Bell y Bell en su estudio, donde los pacientes que tomaron bifosfonatos no desarrollaron un mayor riesgo de fracaso del implante (95 vs. 96,5%).²⁴

Finalmente, el estudio longitudinal llevado a cabo por Jeff y cols. Reveló que la supervivencia del implante dental en un grupo de pacientes en tratamiento con bifosfonatos después de 3 años era de un 100%, similar a la supervivencia del implante mostrada por el grupo de pacientes que no recibió tratamiento. Sin embargo, Yip y cols. Analizaron en una muestra de 337 mujeres la asociación entre la toma de bifosfonatos orales y el fracaso del implante dental. Concluyeron que la toma de bifosfonatos se asociaba con un aumento de fracaso del implante dental, que además era mayor en el maxilar que en la mandíbula. Estos resultados están en concordancia con los obtenidos por el grupo de Kasai y cols.²⁴

5.3.3 Drug Holiday en pacientes sometidos a terapia con bifosfonatos orales e implantes dentales

La Asociación Americana de Cirujanos Orales y Maxilofaciales divide a los pacientes que toman bifosfonatos en 2 grupos: uno formado por aquellos que han tomado bifosfonatos orales durante un período inferior a 3 años, quienes serían idóneos para tratamiento con implantes dentales, y un segundo grupo formado por pacientes que han tomado bifosfonatos orales durante más de 3 años, o por un período inferior a 3 años junto con corticoides. En estos, se recomienda un período de descanso para dicho tratamiento durante 3 meses antes y después de la colocación del implante dental para evitar la osteonecrosis, siempre que el estado general del paciente lo permita. Por otra parte, la Asociación Canadiense de Cirujanos Orales y Maxilofaciales recomienda un período de descanso comprendido entre 3 y 6 meses previo a la cirugía y hasta que la curación de la herida quirúrgica intraoral se haya logrado. Otros autores son contrarios a detener el tratamiento con bifosfonatos previo a la cirugía. Khosla y cols. Señalaron que no existe evidencia de que la interrupción del tratamiento con bifosfonatos orales mejore los resultados, y además, apuntaron que sería bastante improbable que ocurriese un efecto adverso. Koka y cols. Llevaron a cabo un estudio retrospectivo de 82 mujeres posmenopáusicas en tratamiento con Bifosfonatos y 55 sin tratamiento con bifosfonatos. No observaron signos de Osteonecrosis asociada a bifosfonatos en ninguna de las pacientes.²⁴

Concluyeron que la «drug holiday» no estaría indicada. Aunque la indicación de descanso de tratamiento con bifosfonatos no está clara, algunos autores defienden esta práctica basándose en la determinación de niveles en sangre de telopéptido C-terminal (TCT) para evaluar el riesgo del paciente de desarrollar osteonecrosis, como propusieron Marx y cols. En 2007, pues sus niveles en suero son proporcionales a la actividad osteoclástica. Valores normales en pacientes en tratamiento con Bifosfonatos serían de alrededor de 150 pg/ml, comparados con los de pacientes osteoporóticos que no toman BF (400 pg/ml). Marx y cols. Recomiendan realizar el test de TCT a los pacientes que vayan a recibir un implante dental y hayan realizado tratamiento con BF durante más de 3 años o menos de 3 años junto con corticoides o quimioterapia. Si el valor es

inferior a 150 pg/ml, los autores recomiendan diferir la cirugía y parar el tratamiento con bifosfonatos. Esta correlación entre el TCT y el número y tamaño de áreas necróticas de hueso expuesto ya fue demostrada por Bagan y cols. En un grupo de 15 pacientes en tratamiento con zoledronato intravenoso. Sin embargo, O'Connell et al. Consideran que los resultados del test de TCT no son predictivos para el desarrollo de ONMB tras la cirugía oral. Los autores recomiendan no utilizar de forma aislada este test para detener o iniciar el tratamiento en pacientes expuestos a bifosfonatos.²⁴

CAPÍTULO VI EJEMPLO CASO CLÍNICO

Aporte de caso clínico, manejado por la Mtra. Roció Gloria Fernández López. Cirujana Maxilofacial. Docente de la Facultad de Odontología. UNAM.³⁰

6.1 Presentación del caso

Paciente femenino de 78 años de edad, que se presenta para valoración, remitida por facultativo, con el antecedente de haber sido sometida a la colocación de implantes dentales, 12 meses antes, a los 6 meses se realiza rehabilitación protésica, a los 2 meses de la rehabilitación presenta dolor intenso en la zona del implante de premolares y molares inferiores izquierdos, por lo que fue retirado por su odontólogo, la cual presenta un posoperatorio tórpido. (fig. 2).³⁰

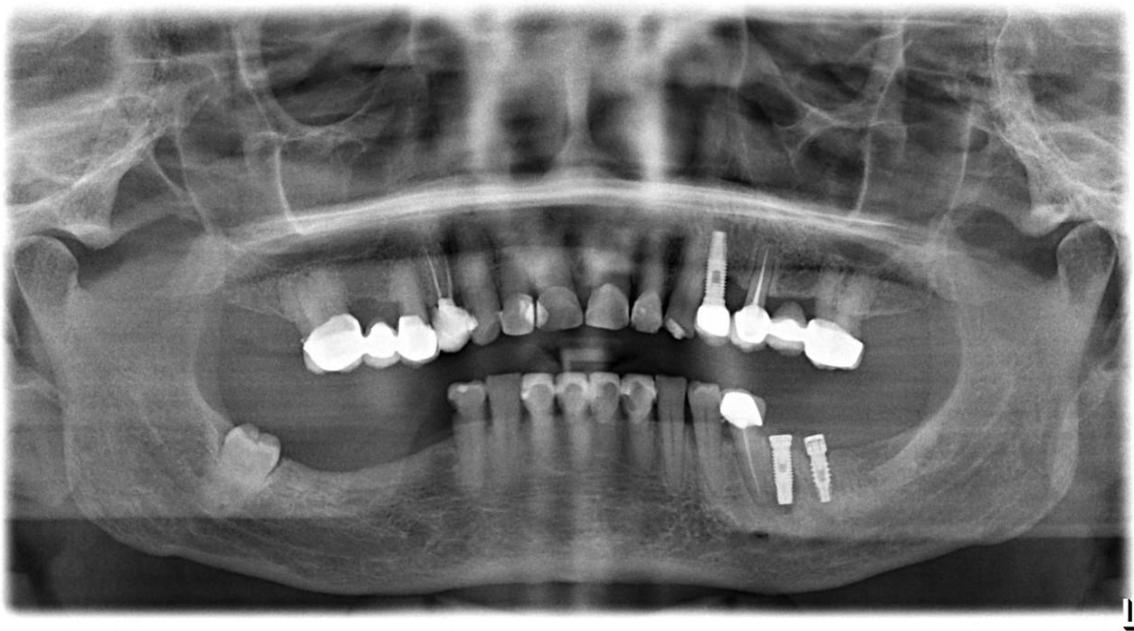


fig.2. radiografía panorámica del antecedente de la colocación de implantes

Por lo cual se nos fue remitido con antibiótico terapia de Cefalexina (Keflex) 500mg cada 8 horas.³⁰

Al interrogatorio, refiere osteoporosis diagnosticada y tratada desde hace aproximadamente 8 años, ser alérgica a la penicilina, haber padecido cáncer

de mama, la paciente no refiere radioterapia en el área maxilofacial. hace aproximadamente 8 años, así como llevar la terapéutica de bifosfonatos hace 8 años aproximadamente sin recordar el tipo de bifosfonato prescrito, cambiado hace 6 años por su médico tratante, a la actual aplicación intradérmica de denosumab (Prolia®).³⁰

6.2 Fase prequirúrgica

Clínicamente se observa una exposición de hueso en la mandíbula en su parte izquierda en zona de premolares y molares. (fig. 3).³⁰

Se indica continuar al paciente con el antibiótico durante 10 días y 10 sesiones de oxígeno hiperbárico, así como antiinflamatorios no esteroideos como la Nimesulida 100mg 1 cada 12hrs si continua el dolor.³⁰

Se tomó cultivo para realizar un antibiograma, y estudio histopatológico.

Suspensión del denosumab con interconsulta de su médico tratante.

Diagnostico presuntivo: osteonecrosis asociada a bifosfonatos.³⁰



fig.3. zona de hueso necrótico en premolares y molares inferiores izquierdos

Se observa en la ortopantomografía una zona osteolítica en donde se ubicaban los implantes premolares y molares inferiores izquierdos. (fig. 4).³⁰



fig.4.radiografía panorámica zona osteolítica en premolares y molares inferiores izquierdos.

6.3 Fase quirúrgica

El resultado de cultivo bacteriológico: streptococcus viridans. (fig. 5).³⁰

da	Menor (LR)	Normal (LR)	Mayor (LR)	LR
CULTIVO DE EXUDADOS DIVERSOS				
Muestra:				Exudado / Cavidad oral
MICROSCOPIA DE GRAM:				
Leucocitos				Ausentes
Cocos Gram positivos				Presentes
Bacilos Gram positivos				Ausentes
Cocos Gram negativos				Ausentes
Bacilos Gram negativos				Ausentes
Levaduras				Ausentes
CULTIVO BACTERIOLÓGICO:				
				Streptococcus viridans *
=====				
Aislamiento				
Penicilina				Susceptible
Ampicilina				Susceptible
Ampicilina con Sulbactám				Susceptible
Amoxicilina				Susceptible
Amoxicilina con Clavulanato				Susceptible
Cefuroxima				Susceptible
Cefalotina				Susceptible
Cefazolina				Susceptible
Cefepime				Susceptible
Cefpodoxima				Susceptible
Cefotaxima				Susceptible
Ceftriaxona				Susceptible
CULTIVO MICOLÓGICO:				
				Sin desarrollo microbiano
Aislamiento				
Método: Cultivo bacteriológico en medios específicos				
CULTIVO DE ANAEROBIOS				
				Exudado /

fig.5. Antibiograma

Por lo que se indicó doble esquema de antibiótico: Levoflaxacino 500mg 1 cada 24 horas por 14 días y Metronidazol de 500mg cada 8 horas por 10 días.³⁰

En el estudio se reportó hueso necrótico, colonias de bacterias actinomicas, hemorragia reciente y linfocitos. (fig. 6).³⁰

(Confirmando el diagnóstico de osteonecrosis mandibular por antirresortivos).³⁰

PA
BU

Especialistas en Patología y Medicina Bucal

Reporte Histopatológico

Numero de registro: 193 Fecha: 12-03-18

Nombre del paciente: Edad: 78 Género: F

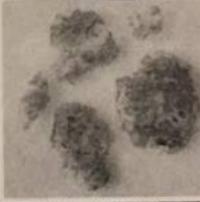
Nombre del solicitante: Dra. Rocio Fernández Teléfono:

Características Clínicas y Rx:



Diagnóstico clínico: Osteonecrosis por bifosfonatos

Descripción macroscópica:
Se reciben tres fragmentos de tejido duro fijado en formalina, de forma y superficie irregular, color café claro y oscuro, consistencia dura, que miden en conjunto 1x 0,9x 0,4 cm. Se incluye en su totalidad en cápsula 193-18 para descalcificar.



Descripción microscópica:
El espécimen está formado por hueso necrótico, colonias de microorganismos (actinomicas), hemorragia reciente y linfocitos.



Diagnóstico histopatológico: Hueso necrótico/ Actinomicosis


Mtra. Beatriz C Aldape Barrios

Observaciones:

Norte 74C #10031 col. del obrero cp 07430. Mtra. Beatriz C. Aldape Barrios Cédula de maestría: 1003170
Tels. celular 55 13954698 o al 55 27288978 C.D. E.P.B. Bernardo Cruz Legorreta Cédula de especialidad: 9982465

fig.6. Reporte histopatológico.

Al término del tratamiento de antibiótico ya no presenta dolor y la exploración física se observa secuestro óseo, móvil de color grisáceo, el cual se elimina los fragmentos sueltos. (fig. 7).³⁰

Descripción microscópica del reporte histológico:

Tres fragmentos de tejido duro fijado en Formaldehído, de forma y superficie irregular color café claro y oscuro, consistencia dura, que miden en conjunto 1x0,9 x 0,4 cm. Se incluye en su totalidad en cápsula para descalcificar.³⁰

Diagnostico histopatológico: hueso necrótico/actinomicosis



fig.7.Hueso necrótico y móvil en zona de premolares y molares inferiores.

6.4 Fase posoperatoria

Al termino la paciente se encuentra asintomática, zona de osteonecrosis disminuida de tamaño con una apertura de 2x3 mm en proceso alveolar. (fig. 8 Y 9).³⁰

Se indica higiene bucal y aplicación de Gluconato de clorhexidina al 0,12% (Perioxidin).³⁰



fig.8.cicatrizacion y ya solo una zona expuesta de 2x3 mm.



fig.9.se observa una buena cicatrización en la zona tratada.

6.5 RESULTADOS

Paciente femenina de 78 años de edad que llegó con una exposición de hueso necrótico persistente aproximadamente de 6x7mm en el proceso alveolar, con dolor intenso en la zona, a causa de la colocación de un implante dental y su rehabilitación. (Fig. 10).³⁰



fig.10. primera foto del paciente cuando llegó remitido.

Después de 14 días, se presenta asintomática, con una apertura de la lesión de 2x3 mm y buen pronóstico de cicatrización. (fig. 11).³⁰

Después de un tratamiento de Levofloxacino 500mg 1 cada 24 horas por 14 días, Medronidazol 500mg por 10 días, Nimesulida 100mg 1 cada 12 horas en caso de dolor, 10 sesiones de oxígeno hiperbárico, colutorios de Gluconato de clorhexidina 0,12%, 3 veces al día por 15 días y una buena higiene bucal. ³⁰



fig.11. Después de 14 días de tratamiento.

CONCLUSIONES

La atención odontológica previa a la medicación de bifosfonatos o cualquier otro antirresortivo es lo que se debe recalcar para así evitar una complicación o efecto adverso de este medicamento en tratamientos odontológicos.

Los pacientes con terapéutica de bifosfonatos y/o antirresortivos deben de ser informados de las complicaciones que pueden tener al realizarse tratamientos dentales sobre todo en cirugía oral.

Se debe evaluar el costo y beneficio de los tratamientos dentales que se quieran llevar a cabo mientras la paciente continua medicado con antirresortivos.

Es importante la interconsulta del médico tratante de la enfermedad por la cual se prescriben los bifosfonatos sea por osteoporosis, mieloma múltiple, cáncer o enfermedad de Paget, para así conocer el tipo de antirresortivo, la dosis, la vía de administración, el tiempo de consumo, de esta manera tomaremos las medidas necesarias para evitar complicaciones.

Los auxiliares de diagnóstico deben ser inminentemente necesarios para verificar el diagnóstico y llevar la mejor prescripción medicamentosa con el paciente.

En la actualidad la colocación de implantes dentales ha tenido un incremento considerable para la rehabilitación protésica, y los pacientes que consumen bifosfonatos y/o antirresortivos deben de ser informados de las complicaciones de la colocación como la osteonecrosis y del efecto que puede ocasionar el que este consumiendo antirresortivos, porque aunque no se ha comprobado puede afectar la osteointegración del implante.

A pesar de conocer el mecanismo de acción de los bifosfonatos y saber que afecta en la angiogénesis y al remodelado óseo, para los bifosfonatos orales no existe contraindicación para los tratamientos dentales, solo llevar protocolo de recomendaciones con estos pacientes, los mayores casos de osteonecrosis

se presentan en dosis altas, y en vías de administración parenterales de antirresortivos.

El incremento de casos reportados de la osteonecrosis asociada a antirresortivos como lo son los bifosfonatos causa que su investigación crezca a partir del primer reporte en el año 2003. Enfocándose en el método terapéutico porque es un efecto de difícil manejo, siendo la prevención la mejor estrategia disponible.

Los antirresortivos son medicamentos utilizados con frecuencia para enfermedades como lo son la osteoporosis o en pacientes oncológicos o enfermedades óseas. Su mecanismo de acción esta en ser factor en la Inhibición de la reabsorción ósea y la angiogénesis, reduciendo la respuesta ósea de cicatrización. El tipo de hueso en pacientes medicados con antirresortivos puede ser factor importante en la osteointegración del implante dental.

Aunque la terapéutica de los antirresortivos no es un factor determinante para el fracaso de la colocación de implantes se deben tener todas las consideraciones sobre el efecto adverso de estos medicamentos.

El tipo de administración de los antirresortivos, indican la potencia farmacológica, que a su vez aumenta la probabilidad de la presencia de la osteonecrosis.

Los factores locales que se relacionan principalmente con la osteonecrosis y el consumo de antirresortivos son la cirugía oral, al microtrauma oclusal que afecta al hueso y la enfermedad periodontal.

La mayoría de los autores mencionan la presencia de microorganismos como: Actinomicetes tras el cultivo y el estudio histológico de las áreas de exposición ósea en la cavidad oral al presentarse osteonecrosis.

El tratamiento dependerá de los conocimientos que tenga el profesional de la salud acerca de esta condición, ya que dependiendo el diagnóstico del estadio de la osteonecrosis, será la selección del tratamiento ya sea conservador o quirúrgico.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ross W. Histología y atlas correlación con biología molecular y celular 7ª.ed. Cd. México: Editorial Wolters Klumer, 2016. Pp. 223-262.
2. Bruce M.C. Embriología humana y biología 4ª.ed. Cd. México: Editorial Elsevier Mosby. 2009 Pp. 187.
3. Treguerres J. Fisiología humana 3ª.ed. España: Editorial interamericana, 2005. Pp1033-1045.
4. Velázquez Farmacología básica y clínica 18ª. Ed. Cd. México: Editorial Panamericana. 2010. Pp.698-702.
5. Jaimes M, Oliveira GR, Olate S, Albergaria BJR. Bifosfonatos asociado a osteonecrosis de los maxilares. Revisión de la literatura AvOdontoestomatol vol.24 no.3 Madrid may/jun 2008: 219-225.
6. Broutin GG. Osteonecrosis de la mandíbula y bifosfonatos un panorama del riesgo real y recomendaciones de su manejo Rev. Científica odontológica Vol.8 n.1 enero/junio 2012: 55-59.
7. Pilar LJ, Pedro IC, José LGP. Bifosfonatos y patología oral. Cirugía Bucal de la Universidad de Sevilla. Vol. 4, 2008: 1-14.
8. Elena BBB. Revisión y puesta al día sobre patología odontológica y bifosfonatos en la práctica clínica diaria rev. med. 2014: 92-99.
9. Butleti G. Bifosfonatos: una relación beneficio-riesgo dudosa Fundació Institut Català de Farmacología. Hospital Universitari Vall d'Hebron, P Vall d'Hebron 119-129 Vol. 22, Nº 3 Jul/sep 2009: 9-12.
10. Carranza FHK, Gimeno EJO, Martínez DG YG. Bases moleculares del mecanismo de acción de los bifosfonatos. Elsevier vol.9. n.5 septiembre 2009: 169-206.
11. Barreira ME Antirresortivos, medigraphic. Vol 6, N. 1 Ene/Mar. 2010:63-72.
12. Vidal MA, Medina C.Torres LM. Seguridad de los bifosfonatos revisión MBE. Rev.Soc.Esp.Dolor. Vol.18 N.1 Ene/Feb 2011:43-51.
13. Rubin. Patología fundamentos clínico patológicos en medicina. 6ª. Ed.Cd. México Editorial Wpolters Kluwer. 2012 Pp. 1217-1219.
14. Robbins, Cotran. Patología estructural y funcional 9ª. Ed. Cd. México, Editorial Elsevier Saunders. 2017 Pp. 1180-1207.

15. Fernández LRG, Arellano FAM, Velázquez SS, Osteonecrosis mandibular asociada a bifosfonatos. Presentación de un caso clínico. Rev. Odontológica Mexicana Vol. 17, N. 1 Ene/Mar 2013:47-50.
16. Escobar L, López J, Marques MS, Chimeos K. osteonecrosis asociada a bifosfonatos: revisión sistémica. Av odontoestomatología Vol.23 N.2, 2007: 92-101.
17. Otero JJ, Mayordomo AR, Suanzes JC. Llevedo VE. Lozano R, Sánchez MM. Berart P. osteonecrosis de los maxilares asociada a bifosfonatos: revisión de ocho. Rev. Esp. Cirug. Oral y Maxilofac. Vol 33 N.1 Ene/Mar 2011: 15-21.
18. Picardo SN, Rodríguez SA, Reyc E. Osteonecrosis maxilar asociada a bifosfonatos en pacientes osteporóticos. Elsevier Rev Esp.cir.oal Maxilofac. 2015:103-107.
19. Lira CS. Osteonecrosis mandibular asociada a bifosfonatos. Ginecol. Obstet.mex. vol 75. N. 11 2007: 655-659.
20. Giribone J, Catagnetto P. Osteonecrosis de los maxilares inducida por bifosfonatos; lo que el odontólogo debe saber hoy: pautas y protocolos. av odontoestomatología vol.15 n.21 2013: 45-56.
21. Hernández S, Jané-Salas E, Pérez TR, López LJ. Osteonecrosis de maxilares asociada al uso de bifosfonatos: Revisión de 491 casos Avances en odontoestomatología Vol. 28. N. 4. 2012: 199-205.
22. Jaimes M, Duque de Miranda CN, Olate S, Graças M, Chaves MA, Albergaria B. Bifosfonatos y Osteonecrosis de los Maxilares. Consideraciones Sobre su Tratamiento. Int. J. Morphol. v.26 n.3 Temuco sep. 2008: 681-688.
23. Domínguez J, Acuña J, Rojas M, Bahamondes J, Matus S. Estudio de asociación entre enfermedades sistémicas y el fracaso de implantes dentales. Rev. Clin. Periodoncia Implantol. Rehabil. Oral Vol. 6, 2013: 9-13
24. Gil MF, González GR, Manzano D, Zaldívar S. Bifosfonatos e implantes dentales, ¿son incompatibles? Revisión de la literatura. r e v e s p c i r o r a l m a x i l o f a c . 2 0 1 6 : 1 2 8 – 1 3 5 .
25. Moreno M, García GB, Dean FA; DIAZ JN, Alamillos GJ. Osteonecrosis de los maxilares asociada a denosumab en una paciente con

- osteoporosis: un caso clínico. Rev Esp Cirug Oral y Maxilofac, vol.37, n.3, 2015:148-152.
26. Ferrera A, Formigab F, Padróscy G, Badia T. Bisfosfonatos orales, denosumab y osteonecrosis de los maxilares.elsevier.es 2015: 319-320.
27. Garcia AS, Denosumab. Hospital virgen de luz de la cuenca. Farmacia de la GAP Vol. XIII, Nº 6 2012:1-2.
28. Martínez FM, Fernández T. Denosumab: un fármaco contra la osteoporosis puede complicar el tratamiento dental. Revista Complutense de Ciencias Veterinarias 11 (especial) 2017: 210-215
29. Milena Petkova, Pavel Stanimirov, Denosumab-related osteonecrosis of the jaws: case report. Bulgaria Journal of IMAB Annual Proceeding Scientific Papers. Jan/Mar. 2017: 1486-1483.
30. Fernández López RG, Cirujana Maxilofacial. Ciudad de México. Docente en la Facultad de Odontología de la Universidad Nacional Autónoma de México. 2018. Profesora de tiempo completo.