

UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA.
FACULTAD DE ODONTOLOGÍA
POSTGRADO DE CIRUGÍA BUCAL.

**APLICACIÓN DE FIBRINA RICA EN PLAQUETAS EN
LA CICATRIZACIÓN Y REGENERACION POST-
EXODONCIAS DENTARIAS EN PACIENTES CON
RIESGO Y CON OSTEONECROSIS MAXILAR
INDUCIDA POR BIFOSFONATOS.**

Trabajo especial de Grado presentado ante
la Ilustre Universidad Central de Venezuela
Por La Od Janiouska Lorena Tovar Flores,
para Optar al título de Especialista en
Cirugía Bucal.

Caracas, Junio 2011

UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA.
FACULTAD DE ODONTOLOGÍA
POSTGRADO DE CIRUGÍA BUCAL.

**APLICACIÓN DE FIBRINA RICA EN PLAQUETAS EN LA
CICATRIZACIÓN Y REGENERACION POST-EXODONCIAS
DENTARIAS EN PACIENTES CON RIESGO Y CON
OSTEONECROSIS MAXILAR INDUCIDA POR
BIFOSFONATOS.**

Autor: Janiouska Lorena Tovar Flores.

Tutor: José Luis Castro Pérez.

Caracas, Junio 2011

Dedicatoria

A Dios y a mi Tío Adrian por estar siempre presentes en mi vida, cuidándome y acompañándome.

A mis padres y hermanas.

A todos los estudiantes, a quienes la presente tesis pueda ser una guía en su formación.

AGRADECIMIENTOS

A Dios, por haber puesto en mi camino a personas que han sido mi soporte y compañía durante todo el Postgrado.

El agradecimiento más profundo y sentido, para mi familia por el ánimo, fortaleza y alegría que me brindan para seguir adelante. En especial a mis padres, hermanas y a Enrique, por su compañía y apoyo, Sé que cuento con ellos.

A mis amigos, por su apoyo, lealtad, incondicionalidad y por brindarme momentos de felicidad. En especial a Caro, Dani, Andrés, la gocha, Yami, Shei, y Ale.

Al personal del club menor de gimnasia UCV, por el apoyo brindado, por la paciencia y por alegrar mis días.

A mi Tutor, Dr. José Luis Castro, por la dirección de esta tesis; por su inagotable capacidad de trabajo, dedicación y sabia orientación, por haberme brindado muchos de los conocimientos que me formaron como Cirujano.

Al Dr. José Adolfo Cedeño, por la dirección y ayuda en esta tesis, por su constante estímulo en la investigación, su entusiasmo por el trabajo, apoyo y dedicación incondicional.

A mi padrino de promoción, el Dr. Alejandro Caribas, por su exigencia, palabras de apoyo y vocación, claves para mi formación.

A los miembros del Servicio de Cirugía Bucal del Hospital Ortopédico Infantil, por la colaboración, el apoyo y el cariño brindado. En especial a la Dra Marycarmen y al Dr Papp, He tenido la suerte de encontrar en ellos grandes maestros, en busca de la excelencia.

A la Dra. Helen Rivera, por su apoyo incondicional y por su colaboración desinteresada.

A todos los profesores que colaboraron en mi formación como especialista, gracias por todos los conocimientos y enseñanzas que me brindaron durante este tiempo.

A mis queridos compañeros, que me apoyaron y me permitieron entrar en su vida durante estos años de convivir dentro y fuera del Postgrado. Andrés, Enif, Luis, Mariana, Suza, Rómulo, Héctor, Yai y Joselyn, gracias.

A los residentes del Postgrado por toda la colaboración prestada, teniéndome paciencia, dándome ánimo, acompañándome en los momentos de crisis y de felicidad

A los evaluadores clínicos de mi tesis y a Omar Pinto, por su apoyo y aporte en la realización de mi tesis.

A los pacientes y a sus familiares que con confianza y buena voluntad consintieron para la realización de las evaluaciones y tratamientos necesarios para este estudio.

Al personal administrativo, higienistas y mantenimiento del postgrado por su colaboración, aliento y comprensión.

Y muy especial a las personas, que día a día, me colman de amor y felicidad.

LISTA DE CONTENIDOS

	Página.
Dedicatoria	
Agradecimientos	
Lista de contenidos	
Lista de figuras	
Lista de gráficos	
Resumen	
I. Introducción	2
II. Revisión de la literatura	4
1 Fisiología de la Cicatrización	4
1.1 Etapas en la cicatrización de las heridas	5
1.2 Factores que interfieren en la cicatrización	7
1.3 Tipos de cicatrización	9
2 Fisiología ósea.	11
2.1 Elementos del Tejido óseo.	11
2.1.1 Células Oseas.	13
2.1.1.1 Osteoblastos.	13
2.1.1.2 Osteocitos.	14
2.1.1.3 Osteoclastos.	15

	Página
2.1.1.3.1 Sistema OPG/RANKL/RANK.	17
2.2 Mecanismo de Osificación.	21
2.2.1 Osificación endocondral.	21
2.2.2 Osificación Membranosa.	22
2.3 Mecanismo de Calcificación ósea.	22
2.4 Dinámica del hueso.	24
2.4.1 Crecimiento óseo.	24
2.4.2 Modelado óseo.	26
2.4.3 Remodelado óseo.	27
2.4.3.1 Factores Reguladores del Remodelado óseo.	30
2.5 Cicatrización de los alveolos dentarios post-exodoncia	36
3 Bifosfonatos.	39
3.1 Estructura química de los Bifosfonatos.	39
3.2 Clasificación y Posología de los bifosfonatos.	42
3.2.1 Bifosfonatos de Primera Generación.	42
3.2.2 Bifosfonatos de Segunda Generación.	43
3.2.3 Bifosfonatos de Tercera Generación.	45
3.3 Mecanismo de Acción de los Bifosfonatos.	48
3.4 Farmacocinetica y Farmacodinamia.	50
3.5 Aplicaciones de los Bifosfonatos.	55
3.6 Efectos Adversos.	57
3.6.1 Osteonecrosis de los maxilares asociada a bifosfonatos.	63

	Página
3.6.1.1 Factores de Riesgo	69
3.6.1.2 Estadios clínicos y protocolos de atención	73
4 Marcadores de remodelado óseo.	84
4.1 Telopeptido Carboxilo terminal CTX.	84
4.1.1 Utilidad.	85
4.1.2 Variabilidad de la prueba.	88
5. Fibrina rica en plaquetas FRP.	91
5.1 Fibrina.	91
5.1.1 Técnica y método de preparación.	91
5.1.2 Biología básica del Concentrado plaquetario tipo FRP	94
5.1.3 Actividad celular de FRP.	94
5.1.4 Efectos de la FRP en la cicatrización y regeneración De los tejidos.	99
5.1.5 Aplicaciones de la FRP.	102
5.1.5.1. Aplicaciones en áreas de la medicina.	102
5.1.5.2 Aplicaciones en Cirugía bucal y maxilofacial	102
III Objetivos	108
IV Marco metodológico.	110
V Análisis de los resultados.	126
VI Discusión.	151
VII Conclusiones	163

	Página
VIII Recomendaciones	168
IX Referencias bibliográficas.	170
X Anexos.	

LISTA DE FIGURAS.

Figuras	Página
Fig. 1 Cicatrización por primera y segunda intención	9
Fig. 2 Diferencias entre Cicatrización de Primera y Segunda intención.	10
Fig. 3 Componentes del Tejido óseo	12
Fig. 4. Osteoblasto.	14
Fig. 5 Osteocito	15
Fig. 6 Representación esquemática de Osteoclasto.	16
Fig. 7 Sistema OPG/RANKL/RANK	20
Fig.8 Esquema histológico del Hueso en Crecimiento.	26
Fig.9 Fases del Remodelado óseo (Modificado de Compston)	30
Fig.10. Acción de las Hormonas en el Remodelado óseo.	33
Fig. 11 Factores Reguladores del metabolismo óseo.	35
Fig 12.Secuencia Radiográfica de la Cicatrización Alveolar.	38
Fig. 13 Composición de los Pirofosfatos	41
Fig. 14 Esquema de la Composición química de los Bifosfonatos	42
Fig. 15 Bifosfonatos de Primera Generación.	42
Fig. 16 Bifosfonatos de Segunda Generación.	43
Fig. 17 Estructura Química del Alendronato Sódico	45
Fig. 18 Bifosfonatos de Tercera Generación.	45

Figuras	Página
Fig. 19 Estructura química del Ibandronato	46
Fig. 20 Estructura Química del Zoledronato	48
Fig.21 Imagen clínica de ONM asociada a bisfosfonatos parenterales	67
Fig.22 Imagen clínica de paciente con diagnóstico de ONM con fistula y presencia de exudado purulento	67
Fig. 23. Imagenología de Paciente con Diagnostico de ONM asociada a Bifosfonatos	69
Fig. 24 ONM asociada a Bifosfonatos localizada en Mandíbula	71
Fig. 25 Estadios y Tratamiento de la Osteonecrosis de los maxilares asociada a los Bifosfonatos	74
Fig. 26 Protocolo antes y durante el tratamiento con Bifosfonatos Orales	78
Fig. 27. Algoritmo de Tratamiento con bifosfonatos para los pacientes que precisan intervención dental	79
Fig. 28 Protocolo antes y durante el tratamiento con Bifosfonatos endovenosos	82
Fig. 29 Principales diferencias entre la osteonecrosis por bifosfonato Oral y endovenoso	83
Fig. 30 Marcadores de Remodelado óseo	84
Fig. 31 Valores de Ctx y Riesgo de ONM	87
Fig. 32 Centrifugación de sangre inmediatamente después de la	

Figuras	Página
toma de muestra	92
Fig. 33 Preparacion de FRP.	93
Fig. 34 Localización de las Plaquetas en la matriz de FRP	96
Fig. 35. Configuración tridimensional de la FRP	97
Fig. 36 Preparación de membranas	103
Fig. 37. Colocación De FRP en pacientes con necesidades implantológicas	104
Fig. 38 Elevación del Seno maxilar y Combinación con injertos	104
Fig. 39 Valores ideales en la evaluación clínica para cada pregunta en función al tiempo	123

LISTA DE GRAFICOS

Gráficos	Página
Grafico nº 1. Distribución de pacientes por género	126
Grafico nº 2. Distribución de pacientes por edad	127
Grafico nº 3. Distribución de pacientes por Raza	128
Grafico nº 4. Distribución de pacientes por tipo de bisfosfonato	129
Grafico nº 5. Distribución por Vía de Administración	130
Grafico nº 6. Distribución de pacientes por patología Asociada	131
Grafico nº 7. Presentación de Metástasis en los Pacientes con Cáncer	132
Grafico nº 8. Pacientes que recibieron quimioterapia	133
Grafico nº 9. Tiempo de Administración del Bifosfonato	134
Grafico nº 10. Suspensión de la terapia del Bifosfonato	135
Grafico nº 11. Valores de CTX	136

Grafico n° 12 Número de exodoncias realizadas.	137
Grafico n° 13. Localización de exodoncias realizadas	138
Grafico n°14 Distribución de pacientes con ONM	
Según el Estadio	139
Grafico n° 15. Localización de la ONM	140
Grafico n° 16. Presencia de Fistulas	141
Grafico n° 17. Realización de Antibiograma	142
Grafico n° 18. Realización de Biopsia	143
Grafico n° 19 Distribución de Pacientes según valores de	
Ctx y su Cicatrización en función al tiempo	145
Grafico n° 20 Distribución de pacientes con ONM	
Inducida por Bifosfonatos y su Cicatrización al 1er mes	146
Grafico n° 21 Distribución de pacientes con ONM	
Inducida por Bifosfonatos y su Cicatrización al 3er mes	147
Grafico n° 22 Acercamiento de los bordes de la herida	
En Función al Tiempo	148
Grafico n° 23 Aumento de Volumen en Función al Tiempo	149
Grafico n° 24 Cierre de la herida en Función al Tiempo	150

RESUMEN

Los Bifosfonatos son análogos de los pirofosfatos naturales, que se unen a la hidroxiapatita del hueso, disminuyendo la reabsorción del hueso. Los efectos adversos más frecuente de su uso es la osteonecrosis de los maxilares ONM asociada a dicha terapéutica. Se presenta con exposición de hueso necrótico al medio bucal, dolor, movilidad dentaria, tumefacción, supuración, fístulas y aumento de volumen de los tejidos blandos de la región cervicofacial. La evaluación del C-telopeptido (CTX) puede medir el riesgo de la ONM. Actualmente el uso de Fibrina Rica en Plaquetas (FRP) ha aumentando, a consecuencia de sus beneficios, descritos por Choukroun en el 2006. Esta técnica, aporta nuevos conceptos, ya que no solo las plaquetas actúan en la hemostasia de los tejidos sino que también influye en la reparación de las heridas. Las zonas de hueso expuesto representan un reto y un problema ya que las antibioticoterapias prolongadas y debridamiento de los bordes de la herida son solo terapias paliativas cuando la necesidad real es una regeneración total de la zona. No hay tratamientos reportados para casos de ONM inducida por bisfosfonatos y hay limitaciones en el tratamiento de pacientes con presentación de dicha entidad. El objetivo de esta investigación fue evaluar los beneficios de la FRP aplicados a procedimientos de cirugía bucal de emergencia en pacientes con riesgo y con ONM asociada a bifosfonatos operados en el Postgrado de Cirugía Bucal de la UCV y en Hospital Ortopédico infantil, donde se colocó FRP en los alveolos postextracción y en las zonas expuestas, se realizaron evaluaciones clínicas a los 2 días, 7 días, 15 días, 30 días y a los 90 días de operado, estas por tres evaluadores estandarizados, estos datos fueron vaciados y tabulados por un estadista para su interpretación. Como conclusión podemos señalar que el uso de FRP brinda una alternativa de cicatrización y regeneración ósea.

I. INTRODUCCIÓN.

Los bisfosfonatos son un grupo de fármacos capaces de modular el recambio óseo y disminuir su remodelado cuando existe una reabsorción excesiva. Están indicados en patologías óseas como la osteoporosis postmenopáusica o la osteolisis asociada al cáncer .

En los últimos años se ha registrado un aumento en la utilización de los bifosfonatos (BFs) por vía oral, especialmente desde que se dieron a conocer los riesgos asociados al tratamiento hormonal sustitutivo, utilizado en la prevención de la osteoporosis menopáusica. Este hecho, junto a la comercialización de nuevos agentes y formas de administración (semanal, mensual) y la ampliación de sus indicaciones, también podrían haber influido en la mayor utilización de este grupo de fármacos.

Esta situación conlleva, que numerosos pacientes estén sometidos A tratamientos prolongados, detectándose algunos nuevos efectos adversos asociados a su uso, como es la osteonecrosis de los maxilares. Esta entidad, es identificada tras años de uso, presenta mal pronóstico y una incidencia creciente.

A pesar de que esta lesión puede manifestarse espontáneamente, se han descrito factores de riesgo y como factor desencadenante en la mayoría de los casos aparece asociada a procedimientos odontológicos, como las extracciones dentales, de tal manera que al exponerse el hueso a la flora, se infecta produciendo dolor, inflamación, infección con supuración y, finalmente necrosis ósea.

Esta lesión no tiene un tratamiento eficaz por lo que ocasiona una gran morbilidad a los pacientes. Siempre que sea posible se deberán evitar las exodoncias y toda cirugía bucal electiva en pacientes que hacen uso de estas drogas.

Según la Asociación Americana de Cirugía Bucal-Maxilofacial se citan tres características para el diagnóstico de Osteonecrosis: 1) encontrarse el paciente en tratamiento con bisfosfonatos, 2) presentar exposición de hueso o úlceras intrabucales por más de 8 semanas y 3) no haber estado o encontrarse actualmente en Radioterapia, Así mismo, también es expuesto por esta Asociación que una de las pruebas que debe realizarse a estos pacientes para medir el riesgo de Osteonecrosis asociada a Bisfosfonatos es el uso de la Prueba del CTX.

A través de la determinación del marcador de resorción ósea en suero, el C- Telopeptido (CTX) se puede medir el remodelado óseo, estableciendo que valores superiores a 150 pg/ml disminuyen el riesgo de osteonecrosis maxilar inducida por bifosfonato (ONM).

La Fibrina Rica en Plaquetas (FRP) es un concentrado plaquetario de segunda generación que a través de la obtención de una muestra de sangre libre de anticoagulantes, nos permite conseguir membranas ricas en fibrina,

enriquecidas con plaquetas, factores de crecimiento y leucocitos.

El protocolo para su obtención se basa en una técnica simplificada, accesible a cualquier clínico, no modificada con el uso de, trombina bovina o clorhidrato de calcio. Lo que lo hace un material 100% autólogo con propiedades que permiten una cicatrización más rápida y eficaz.

A través de esta investigación, pretendemos evaluar las propiedades de la FRP aplicadas a procedimientos de Cirugía Bucal, en pacientes que ameriten intervenciones quirúrgicas como tratamiento de emergencia o que presente ONM asociada a bifosfonatos, y con esto, brindar un estudio respaldado con bases clínicas, para generar así, nueva información en su uso para el manejo y enriquecimiento de la comunidad científica.

Al tener evidencia de su efectividad, podría mantenerse como protocolo de atención de los pacientes bajo terapia prolongada con bifosfonatos que acudan al Postgrado de Cirugía Bucal de la UCV y al Servicio de Cirugía del Hospital Ortopédico Infantil, pues es un sistema económico, accesible y de fácil manipulación, de manera de brindar una alternativa, que disminuya el riesgo de presentación de la entidad, con el fin de mejorar la calidad de vida.

II. Revisión de la Literatura

1. Fisiología de la Cicatrización de los tejidos

La cicatrización de las heridas constituye una respuesta básica de los seres vivos y, en general, produce restablecimiento satisfactorio de la integridad de los tejidos.¹

Los tejidos bucales pueden ser afectados por eventos traumáticos, de origen físico o químico, o por las heridas propias de la técnica quirúrgica aplicada.²

La cicatrización, no es un fenómeno aislado y su evolución está condicionada por factores bioquímicos, cambios en las estructuras tisulares y procesos que determinan la formación de la cicatriz.²

Peterson, Hupp, Ellis y Tucker¹ señalan que el epitelio lesionado tiene habilidad para regenerarse y restablecer la integridad a través de un proceso de migración epitelial conocido con el nombre de “inhibición por contacto”. Un borde libre de epitelio continúa migrando (por proliferación de células germinales que empujan el borde libre hacia delante) y

se detiene en su migración al hacer contacto con otro borde libre de epitelio.³

1.1 Etapas en la cicatrización de las heridas

- **Etapas de inflamación:** Comienza después de que el tejido es lesionado y en ausencia de factores que la prolonguen, dura de 3 a 5 días. Existen dos fases. **La fase vascular** ocurre cuando empieza la inflamación, con una vasoconstricción debido a la ruptura celular, con la finalidad de disminuir la pérdida de sangre en el área de la lesión, y promover la coagulación. la histamina y las prostaglandinas E1 y E2, causan vasodilatación y aumento de la permeabilidad, lo cual permite el escape de plasma y leucocitos que migran, facilitando la dilución de los contaminantes y generando edema. ²

Los signos de la inflamación son eritema, edema, dolor, calor y pérdida de la función. ²

La fase celular es disparada por la activación del sistema de complemento. Por las enzimas C3 y C5, las cuales actúan como factores químicos, haciendo que los leucocitos polimorfonucleares (neutrófilos) se dividan y se multipliquen en el lado de la lesión (marginación) y luego migren a través de las paredes de las células endoteliales (diapédesis), ayudan a la opsonización de las bacterias facilitando su fagocitosis y provocan la lisis. ²

Etapa fibroblástica: Los fibroblastos comienzan con el depósito de fibrina y tropocolágeno, así como polisacáridos, los cuales actúan como fijadores de las fibras de colágeno. La fibrina forma una red que permite a los nuevos capilares atravesar la herida de un borde a otro. Los fibroblastos secretan fibronectina, la cual estabiliza la fibrina. La etapa fibroblástica continúa con el incremento de nuevas células. La fibrinólisis ocurre por la plasmina, que remueve la red de fibrina innecesaria. ²

Los fibroblastos depositan el tropocolágeno, comenzando por debajo y atravesando la herida. Inicialmente el colágeno es poco organizado. Clínicamente al final de este período la herida se presenta dura, debido al excesivo

acúmulo de colágeno y eritematosa por el alto grado de vascularización.

- **Etapa de remodelación:** fibras de colágeno desordenadas son destruidas y remplazadas por nuevas fibras, las cuales se orientan de una manera más efectiva para soportar las fuerzas de tensión en el área de la herida. Como el metabolismo de la lesión se reduce, la vascularidad disminuye y por ende el enrojecimiento de la herida. ²

Por último, cerca del final de la etapa fibroblástica y al inicio de la remodelación la herida se contrae¹ y los bordes migran hacia el centro. ²

1.2 Factores que interfieren en la cicatrización

- **Factores locales (controlados por el cirujano)**
 - ✓ Cuerpos extraños
 - ✓ Tejido necrótico: interfiere en la reparación y promueve la infección.

- ✓ Isquemia: Promueve la necrosis y la infección
- ✓ Tensión
- ✓ infecciones, irradiación previa, deficiente manipulación de los bordes de la herida. ²

- **Factores generales**

- ✓ Vejez: Existe disminución del colágeno y elastina ⁴
- ✓ Déficit proteico y vitamínico: Obstaculizan la síntesis de colágeno y de fibroblastos.
- ✓ Radiación
- ✓ Trastornos metabólicos (diabetes, hipercalcemia).²
- ✓ Alteraciones de la sangre: la trombocitopenia y la anemia, en donde la disminución de oxígeno tisular interfiere en la reparación. ⁴
- ✓ Trastornos medicamentosos (antimetabólicos, inmunosupresores) y hormonales.²
- ✓ Localización y tamaño de la herida. ²

1.3 Tipos de cicatrización.

- **Cicatrización por primera intención:** Los márgenes de la herida están en contacto, es decir, tiene los

planos cerrados, estando suturada o no, los bordes de la herida son colocados en la posición anatómica en que se encontraban antes de la lesión. ²

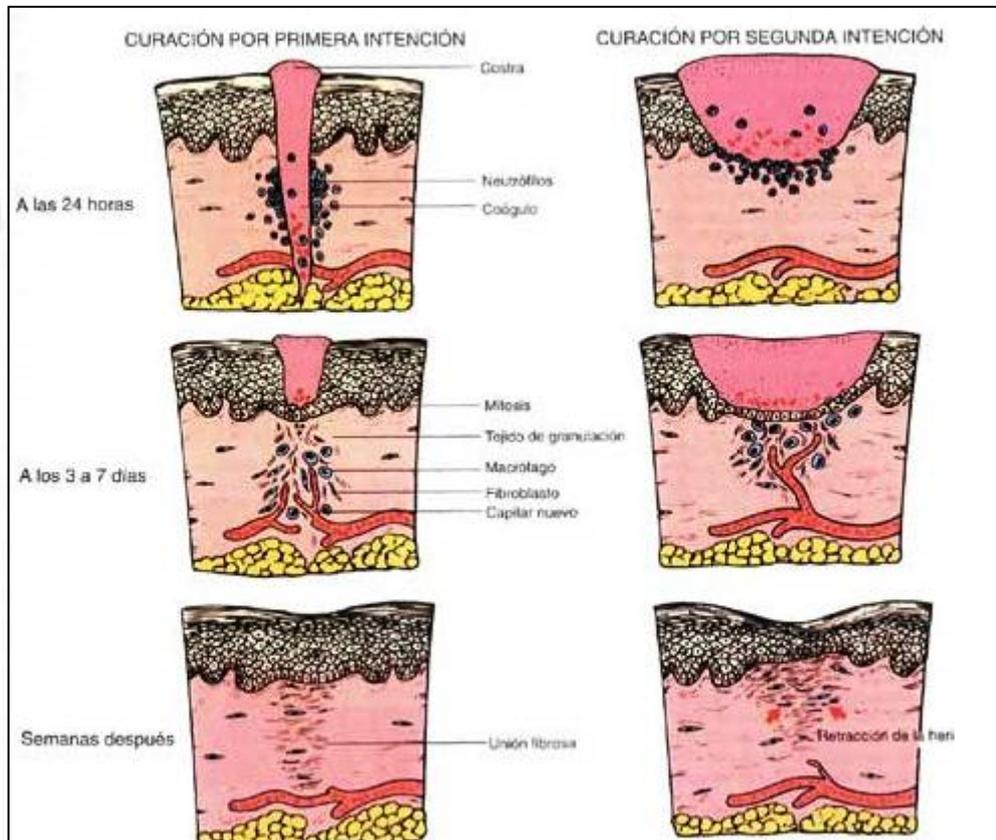


Fig. 1 Cicatrización por primera y segunda intención. Tomada de www10.uniovi.es

- **Cicatrización por segunda intención:** Ocurre cuando los bordes de la herida no han sido afrontados, o cuando se ha producido después de la sutura una dehiscencia de la misma dejando un cierre espontáneo. Aparece tejido de granulación. La epitelización se efectúa más lenta a través de dos vías: centripeto es decir, de los bordes de la herida hacia

el centro partiendo de los islotes epiteliales, y centrífugo de los islotes hacia la periferia. ²

Ejemplos de este tipo de cicatrización son la del alvéolo dentario posterior a una exodoncia. ²

Cicatrización por Primera Intención	Cicatrización por Segunda Intención
<ul style="list-style-type: none"> - Proceso más simple. - La regeneración celular tiende a restablecerse completamente. - Menor proporción de tej. de granulación, fibrina, restos neuróticos. - Reacción inflamatoria menos intensa. - Contracción de la herida leve o ausente. 	<ul style="list-style-type: none"> - Proceso más complicado. - La regeneración celular no suele ser completa. - Existe más tej. de granulación, fibrina, restos necróticos. - Reacción inflamatoria más intensa. - Contracción más intensa de la herida.

Fig. 2 Diferencias entre Cicatrización por Primera y segunda intención

2. Fisiología Ósea

El tejido óseo cumple funciones, como: proporcionar al organismo un marco rígido (función de sostén), brindar protección a las vísceras (función protectora), fabricar elementos formes de la sangre (función hematopoyética), y constituir un depósito de sales minerales (función de almacenamiento) en intercambio con el medio interno. ⁵

El tejido óseo es una variedad de tejido conjuntivo especializado, caracterizado por la mineralización de la sustancia fundamental intercelular.⁵

2.1 Elementos del Tejido óseo.

En la composición del tejido óseo se encuentran unos elementos permanentes y otros transitorios. (Fig.3)

Los elementos permanentes son los osteocitos y la sustancia intercelular, que consta de una fracción orgánica

(fibras colágenas, y sustancia fundamental), otra inorgánica (o sustancia mineral) y fluido intersticial.⁵

Los elementos transitorios están representados por dos tipos celulares: el osteoblasto, encargado de la formación del tejido óseo, y el osteoclasto, responsable de la reabsorción del mismo.⁵

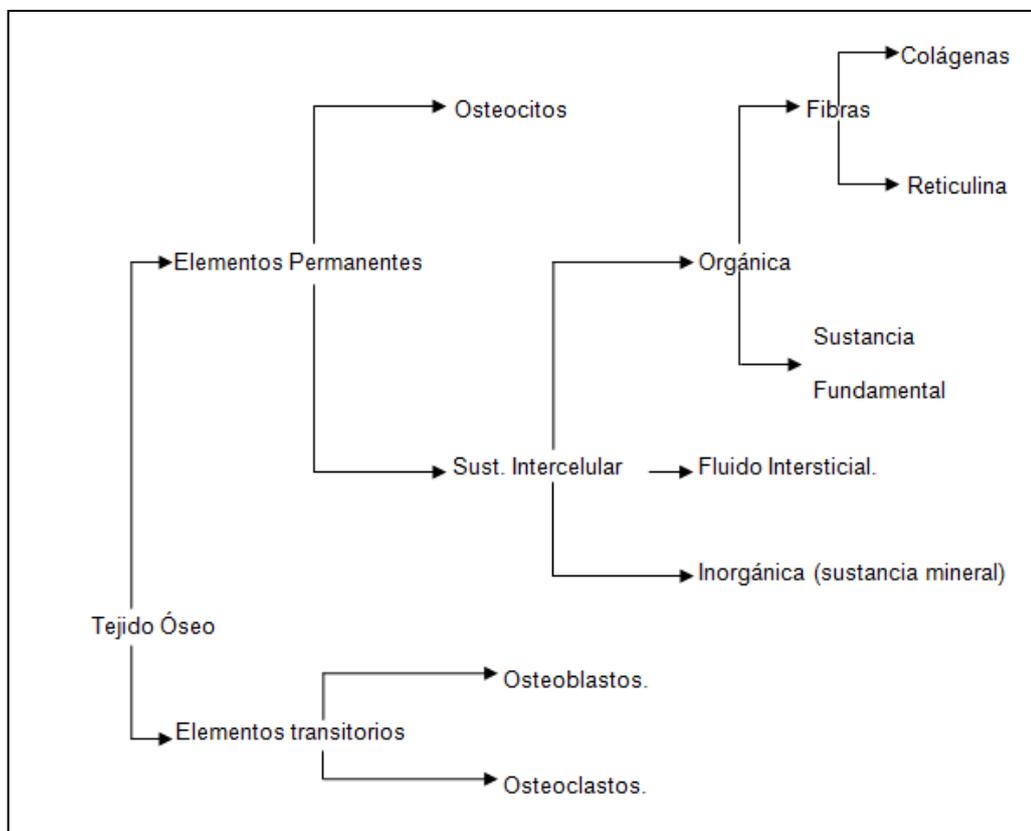


Fig. 3 Componentes del Tejido óseo.⁶

2.1.1. Células óseas.

En el estroma de la cavidad medular de los huesos se halla un tejido conectivo que sirve de base estructural para la hematopoyesis, ya que contiene células multipotenciales, que pueden diferenciarse en células mesenquimales, incluyendo a los osteoblastos, osteocitos y osteoclastos que son las principales células del hueso.⁶

2.1.1.1 Osteoblastos

Es una célula grande cuboide, de 20-30µm de diámetro,⁶ que se sitúa en la periferia de las trabéculas óseas en crecimiento. Posee un núcleo grande con nucléolos, citoplasma, retículo endoplásmico rugoso (RER) muy desarrollado, aparato de Golgi, mitocondrias con gránulos de calcio en sus crestas, lisosomas y vesículas que contienen glucógeno, fosfolípidos y fosfatasa alcalina.⁵ (Fig. 4)

Entre las funciones destacan:

- Fabricación y excreción de moléculas de tropocolágeno a través del RER.
- Secreción de fosfatasa alcalina (FA), lo cual contribuye a la mineralización de la matriz ósea.

- Permite la correcta disposición de la matriz ósea. ⁵
- Actúa como mediador de la resorción ósea, llevada a cabo por los osteoclastos, ejerciendo un papel de intermediario en la misma. ⁷

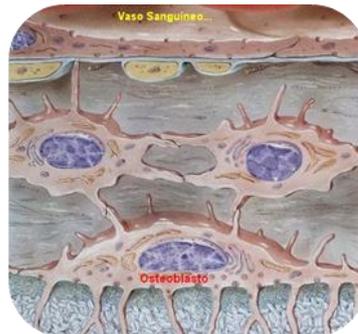


Fig. 4. Osteoblasto. Tomado de: <http://gamesrome.info>

2.1.1.2 Osteocitos

Célula fusiforme encerrada en una oquedad del tejido óseo llamada laguna osteocitaria, dichas lagunas se comunican entre sí a través de los canales calcóforos. Desde el punto de vista citomorfológico, se describen dos variedades: inactivos y activos. ⁸

Entre sus funciones destaca, su papel osteolítico, por movilización de la sustancia mineral del tejido óseo, funciones osteoclásticas, por destrucción del tejido óseo, y funciones osteoplásticas o formadoras de tejido óseo. ⁵

Sin embargo, su función principal es la de controlar el remodelado óseo, a través de la detección de estímulos mecánicos y variaciones en la tensión y morfología del hueso producidas por las cargas que soporta. ⁹

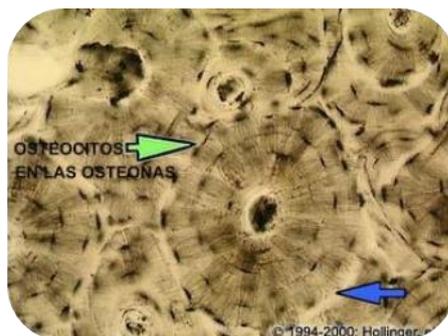


Fig. 5 Osteocito. Tomada de: <http://elmercaderdelasalud.blogspot.com>.

2.1.1.3 Osteoclastos

Célula de grandes dimensiones, multinucleada. El citoplasma, que contiene numerosas vacuolas, presenta una invaginación a modo de ventosa, en la zona de contacto con el tejido óseo, donde muestra un ribete en cepillo, constituido por profundas hendiduras del citoplasma. ⁵

Es una célula muy activa, capaz de destruir el tejido óseo formado por cien osteoblastos, pero que responde con lentitud a los estímulos; su actividad se hace evidente a las 4-

5 horas de haber aumentado la tasa plasmática de paratohormona (PTH).⁵

Su acción se realiza en dos fases:

- En una primera, da lugar a una disolución de la sustancia mineral, por la acidosis local originada por el ácido cítrico y el ácido láctico derivado de su propio metabolismo.
- En la segunda origina la lisis del colágeno, al actuar sus fermentos lisosómicos.⁵

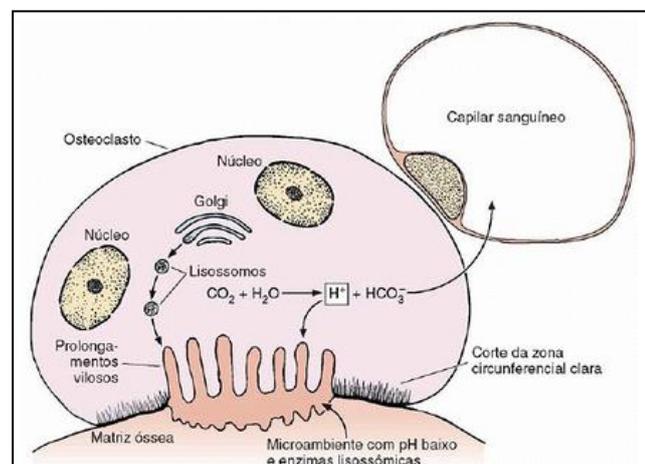


Fig. 6 Representación esquemática de Osteoclasto. Tomada de

<http://www.lookfordiagnosis.com>

2.1.1.3.1 Sistema OPG/RANKL/RANK.

Se considera la vía común para regular la interacción osteoblasto-osteoclasto y el remodelado óseo.^{5,10} Es el mediador final de la osteoclastogenesis.⁶

El RANK (Receptor for Activation of Nuclear factor KB) es un receptor de los osteoclastos, al que se une el RANL (ligando de RANK) presente en la membrana de las células de estirpe osteoblástica y del estroma medular.¹¹

Esta unión estimula la proliferación y actividad de los osteoclastos, inhibiendo su apoptosis.¹¹

El receptor RANK, es un péptido de 616 aa que se encuentra en células de la estirpe monocítica-macrófaga, preosteoclastos, células T y B, células dendríticas y fibroblastos^{12,13}

El osteoblasto produce un receptor soluble, osteoprotegerina (OPG), que es capaz de unirse al RANKL, impidiendo la unión RANK-RANKL, por lo que su acción es inhibitoria de la actividad osteoclástica. Es por tanto, la

relación entre RANKL y OPG lo que determina la cantidad de resorción ósea.¹⁰

También produce el MCSF, que se une al receptor CFms de los osteoclastos, siendo necesario para la osteoclastogénesis y complementario del sistema RANKRANKL.¹⁰

La producción RANKL en los osteoblastos se estimula por la vitamina D, PTH, TNF α , glucocorticoides, PGE2, IL1, IL11, hormona tiroidea, FGF2 y el factor de crecimiento similar a la insulina (IGFI), entre otros, inhibiendo la expresión de OPG.^{10,11}

Los estrógenos, disminuyen la actividad osteoclástica, inhibiendo la producción de RANKL y MCSF, IL1, IL6 y TNF α y estimulan la producción de OPG y TGF β , por lo que su déficit tras la menopausia, condiciona la pérdida acelerada de masa ósea.¹¹

En un estudio experimental, se observó que ante ratones bajo administración de RANKL, las consecuencias eran: severa osteoporosis, asociada a aumento de la actividad osteoclástica, mientras que la deficiencia produjo

alteraciones en la erupción dentaria y falta de osteoclastos maduros.^{6,10}

La interacción entre OPGL liberado por los osteoblastos y su receptor RANK y para la cual la OPG actúa como receptor secuestrando a OPGL, evitando la activación de RANK, es fundamental para la osteoclastogénesis, no sólo para la diferenciación de los precursores hematopoyéticos hasta osteoclastos maduros, sino también para la fusión de los osteoclastos mononucleares para formar osteoclastos multinucleados, así como para activar a los osteoclastos maduros.¹⁰

Se ha comprobado que los osteoblastos maduros producen OPG, que bloquearía el transcurso de la osteoclastogénesis e impediría la formación de osteoclastos, mientras que los osteoblastos inmaduros mediante descensos en la expresión de OPG e incrementos en la de OPGL son capaces de reclutar a los osteoclastos que limpiarán de tejido óseo viejo su lugar de trabajo.¹⁰

Si tras la menopausia la mujer se encuentra en un estado de privación estrogénica, perdería esta capacidad reguladora y el aumento de la actividad RANKLRANK

parecería ser la responsable de la pérdida ósea que se experimenta en postmenopausia. ¹⁰

Los niveles elevados de la PTH aumentan RANKL y disminuyen la expresión de OPG por los osteoblastos, produciendo un efecto catabólico en el hueso. Sin embargo, concentraciones de PTH intermitentes no parecen alterar el ratio OPG/RANKL, lo cual podría explicar la disparidad de efectos de la PTH (anabolismo o catabolismo) sobre el hueso en función de su pauta de administración. ¹⁰

La cantidad de estudios en torno al sistema OPG/RANKL/RANK no parecen limitarse a osteoporosis, Paget u otras alteraciones óseas. El papel de la OPG en el diagnóstico de metástasis óseas en pacientes con carcinoma de próstata parece ser mejor que el de la fosfatasa alcalina. ¹⁰

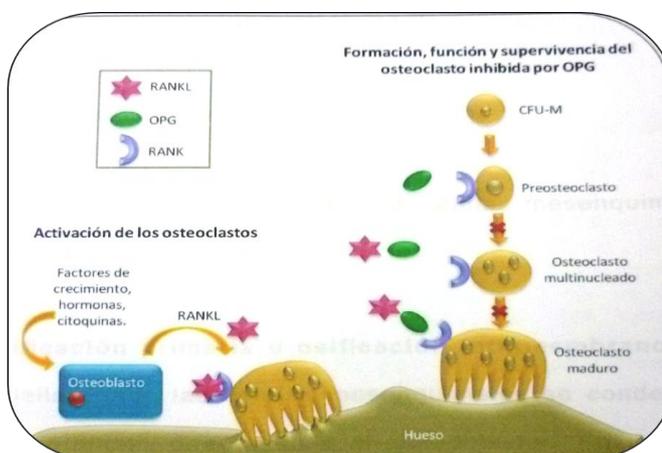


Fig. 7 Sistema OPG/RANKL/RANK ⁶

2.2 Mecanismo de Osificación.

La mayor parte de los huesos, se forman por osificación de un esbozo cartilaginoso (osificación endocondral). Pocos, se forman por osificación membranosa. ⁵

2.2.1 Osificación endocondral.

Comienza a partir de la 8va semana de vida intrauterina, cuando, tras, una fase mesenquimal de los huesos, el embrión dispone una maqueta cartilaginosa. ⁵

El tejido óseo resultante de esta osificación, es un tejido óseo inmaduro o primitivo. Al año de vida extrauterina todo el tejido óseo producido por el periostio es de tipo laminar, en forma de laminillas circunferenciales que van desplazando al tejido óseo primitivo hacia la cavidad medular, estableciéndose una reabsorción osteoclastica desde el interior para mantener un grosor adecuado de la cortical. ⁵

Los huesos planos, cortos e irregulares, se forman por la aparición de uno o más núcleos de osificación, que por desarrollo sucesivo van invadiendo la maqueta cartilaginosa.

Se forma inicialmente un tejido óseo primitivo, pero después, por el remodelado, se transforma en tejido óseo adulto. ⁵

2.2. 2 Osificación membranosa.

Sobre el molde conjuntivo del hueso aparece un núcleo de osificación, que por crecimiento excéntrico invade progresivamente el primordio óseo. ⁵

La formación del núcleo de osificación se produce por la invasión vascular de la maqueta conjuntiva, con diferenciación osteoblástica de las células conjuntivas que acompañan a los vasos. Se forman así ribetes osteoides que después se mineralizan. ⁵

Este tipo de osificación es característico del maxilar, la mandíbula, huesos de la cara, del cráneo y clavícula. ⁶

2.3 Mecanismo de Calcificación ósea.

La fase inicial de la calcificación ósea, es la secreción de moléculas de colágeno (monómeros de colágeno) y de sustancia fundamental (proteoglicanos) por parte de los osteoblastos. ^{6,14}

Los monómeros de colágeno se polimerizan para formar fibras de colágeno; el tejido resultante se convierte en la matriz osteoide, material parecido al cartílago pero que difiere de éste porque las sales de Ca precipitan en él fácilmente.⁶

Los osteoblastos y los osteocitos son esenciales para la calcificación del hueso. El calcio que se deposita en el hueso llega a través del torrente circulatorio y pasa desde los capilares al líquido tisular.¹⁵

En el tejido cartilaginoso cuando los condrocitos secretan FA a la Matriz extracelular que los rodea, se calcifica.¹⁵

En condiciones normales hay iones suficientes de calcio y fosfato en la sangre y en el líquido tisular de manera que si se añaden más iones de calcio y fosfato, estos precipitan en forma de fosfato de calcio, requiriendo además un medio alcalino.¹⁵

La FA, liberaría los fosfatos de complejos orgánicos preexistentes (hexosafosfatos y glicerofosfatos) en el lugar, elevando la concentración de los mismos que precipitarían con el calcio en la matriz que rodea las células.¹⁵

La precipitación se hace en forma de cristales de hidroxiapatita, que en forma de agujas, bastones o túbulos se distribuyen de manera lineal a lo largo de las fibrillas de colágeno o incluso dentro de las mismas. ¹⁵

Es probable que el lugar destinado al mineral en la sustancia orgánica deba estar relacionado con el agua del mucopolisacárido sulfatado, cuya cantidad disminuye después de la calcificación y cuando se forma una capa de hidratación que facilita el intercambio de iones entre el cristal y el líquido intersticial. ¹⁵

2.4 Dinámica del Hueso.

Comprende los fenómenos de crecimiento, modelamiento, remodelado y reparación que en él ocurren en vista de ser una estructura altamente especializada y metabólicamente dinámica. ⁶

2.4.1 Crecimiento Óseo

Es posible distinguir 2 tipos de crecimiento óseo: longitudinal y en espesor. El crecimiento longitudinal ocurre

durante el desarrollo fetal y la niñez, continua hasta la fusión de las epífisis (extremo de un hueso largo) y ocurre por osificación endocondral de la placa de crecimiento; el crecimiento en espesor se logra mediante una osificación intramembranosa, por aposición concéntrica subperiostica de tejido óseo.⁶

La placa de crecimiento epifisial presenta 2 regiones: una central y una periférica. La región central está formada por cartílago hialino en el que se distinguen, de la epífisis a la diáfisis (parte media de los huesos largos), cuatro zonas: ⁶

- **Germinal:** La más cercana a la epífisis y presenta células madres y alta actividad mitótica.
- **Proliferativa:** Constituida por células cartilaginosas, con alta actividad mitótica y de síntesis de matriz extracelular.
- **Cartílago hipertrófico:** Formada por condrocitos maduros e hipertróficos.
- **Cartílago calcificado:** En ella la matriz extracelular se transforma en matriz ósea. El núcleo de los condrocitos pierde cromatina, su citoplasma se vacuoliza y finalmente mueren. ⁶

La región periférica (zona de Ranvier) de la placa de crecimiento epifisial, está constituida por células inmaduras con diferenciación hacia la línea condroblástica y osteoblástica. Las primeras contribuyen al crecimiento circunferencial de la placa de crecimiento, y las segundas, contribuyen al crecimiento longitudinal de la cortical diafisaria.⁶

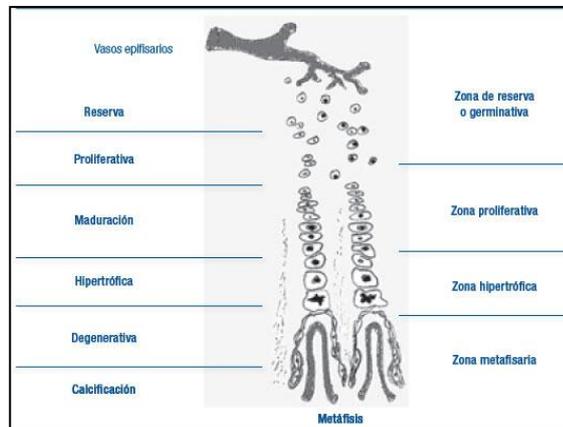


Fig.8 Esquema histológico del Hueso en Crecimiento. Tomado de <http://www.manualresidentecot.es>

2.4.2 Modelado Óseo.

Incluye el crecimiento longitudinal, que se detiene después de la pubertad, y las modificaciones del diámetro transversal, que son continuas y que se efectúan por aposición perióstica y resorción endostial.

Durante el desarrollo y el crecimiento, los huesos se encargan de esculpir su forma y tamaño mediante la remoción de hueso de un lado (modelado óseo) y constituye el mecanismo que permite la renovación constante del esqueleto antes de que cese el crecimiento. En la metáfisis (unión de la epífisis y la diáfisis), el crecimiento se asocia con resorción de la superficie externa y formación ósea de la interna, mientras que en la diáfisis, ocurre lo contrario. ⁶

2.4.3 Remodelado Óseo.

Puede ser dividido en las siguientes fases:

- **Fase quiescente:** Hueso en reposo. Los factores que inician el remodelado, no son conocidos.
- **Fase de activación:** de la superficie ósea, mediante la retracción de las células limitantes (osteoblastos maduros elongados existentes en la superficie endóstica) y la digestión de la membrana endóstica por la acción de las colagenasas. Al quedar expuesta la superficie mineralizada se produce la atracción de osteoclastos circulantes procedentes de los vasos próximos. ¹⁵

- **Fase de resorción:** Es la remoción mineral y orgánica de componentes de la matriz extracelular del hueso por la acción de células osteolíticas, las más importantes son los osteoclastos.⁶

Los osteoclastos comienzan a disolver la matriz mineral y a descomponer la matriz osteoide. Este proceso es acabado por los macrófagos y permite la liberación de los factores de crecimiento contenidos en la matriz, TGF- β (factor transformante del crecimiento β), PDGF (factor de crecimiento derivado de las plaquetas), IGF-I y II (factor análogo a la insulina I y II).¹⁶

El siguiente paso es la polarización de los osteoclastos (donde se da la formación del borde en cepillo y del área clara) que se realiza por unión del osteoclasto a la osteopontina, vinculina, talina, que ayudan al reconocimiento de la matriz ósea por los osteoclastos. Luego, el borde en cepillo del osteoclasto se enfrenta a la superficie del hueso, y este produce un ambiente ácido (pH 3.5 a 4), mediante la acción de ATPasa de Hidrogeno, un canal de Cloro, un intercambiador y la enzima anhidrasa carbónica.⁶

Los productos de la resorción son eliminados por endocitosis en vacúolas llamadas fagosomas, que se encuentran debajo del borde en cepillo, con transporte a lo largo del citoplasma del osteoclasto, para ser vertidas a través de la membrana de su región apical (transcitosis).⁶

Una vez completado el proceso de resorción, los osteoclastos mueren por apoptosis¹⁶. Roodman, en 1996, sugiere que el TGF β puede inducir la apoptosis de los osteoclastos, concluida la resorción.⁶

• **Fase de formación o de Aposición:**

Simultáneamente en las zonas reabsorbidas se produce el fenómeno de agrupamiento de preosteoblastos, atraídos por los factores de crecimiento que se liberaron de la matriz que actúan como quimiotácticos y además estimulan su proliferación. Los preosteoblastos sintetizan una sustancia cementante sobre la que se va a adherir el nuevo tejido y expresan BMPs (proteínas morfogenéticas óseas), responsables de la diferenciación. A los pocos días, los osteoblastos ya diferenciados van a sintetizar la sustancia osteoide que rellenará las zonas horadadas.¹⁶

- **Fase de mineralización:** A los 30 días del depósito de osteoide comienza la mineralización, que finalizará a los 130 días en el hueso cortical y a 90 días en el trabecular. Y de nuevo empieza fase quiescente. ¹⁶

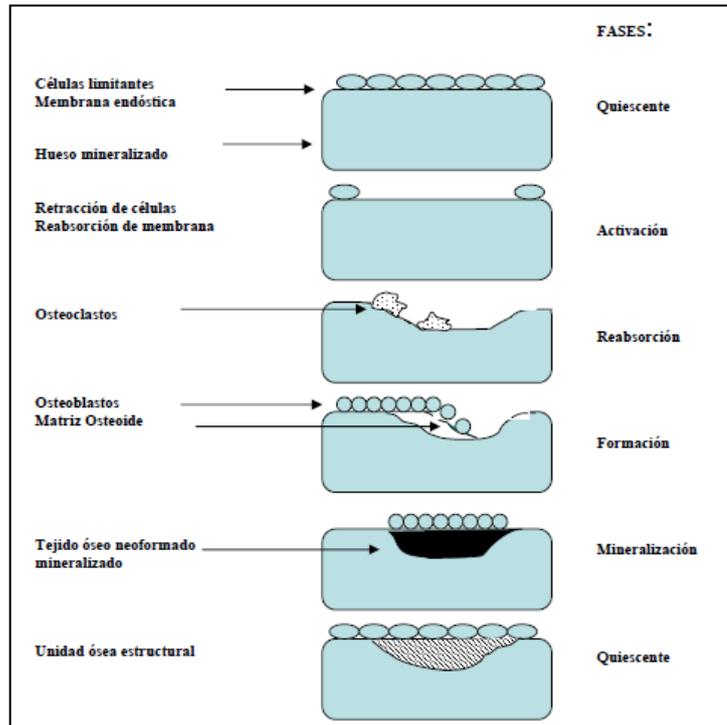


Fig.9 Fases del Remodelado óseo (modificado de Compston) ¹⁶

2.4.3.1 Factores reguladores del remodelado óseo

El balance entre la resorción y la formación ósea está influido por factores, interrelacionados entre sí, como son factores genéticos, mecánicos, vasculares, nutricionales, hormonales y locales. ¹⁶

- **Factores genéticos**

Determinantes en el pico de masa ósea, el 60 y 80% de ésta se encuentra determinada genéticamente⁵. Los sujetos de raza negra poseen una masa ósea mayor que los de raza blanca y éstos mayores que la amarilla. La masa ósea se transmite de padres a hijos, por ello la predisposición a padecer osteoporosis es mayor en hijas de madres que la padecen ¹⁶.

- **Factores mecánicos**

La actividad física es imprescindible para el desarrollo del hueso. La acción muscular transmite al hueso una tensión, detectada por los osteocitos. Estos osteocitos producen prostaglandinas, óxido nítrico e IGF-I, que estimulan tanto su actividad como la de los osteoblastos y originan mayor formación ósea. Por el contrario, la falta de actividad muscular, el reposo o la ingravidez, aceleran la resorción ^{6,16}.

- **Factores vasculonerviosos**

La vascularización constituye el primer paso para la osificación: los vasos sanguíneos invaden el cartílago y se

produce la reabsorción ósea por los osteoclastos, procedentes de los vasos próximos. La neoformación vascular es el primer hecho en la reparación de fracturas o de la regeneración ósea, ya que la existencia de oxígeno es fundamental para que se produzca la restitución íntegra. Ham en 1952 constató este fenómeno ¹⁶, al observar que los osteocitos se mueren cuando están lejos de un capilar (la distancia máxima es de 0.1 mm).

Como ejemplos de la importancia de la inervación, son la osteopenia y la fragilidad ósea presentes en pacientes con desórdenes neurológicos, así como la menor densidad mineral ósea existente en mandíbulas desnervadas. ¹⁶

- **Factores nutricionales**

Se necesita un mínimo de calcio para permitir la mineralización que la mayoría de los autores cifran en 1.200 mg. diarios hasta los 25 años; y hasta los 45 no debe ser inferior a 1 gr y tras la menopausia debe ser de 1.500 mg diarios. Hábitos como tabaco, cafeína, alcohol y exceso de sal son factores de riesgo para la aparición de osteopenia. ¹⁶

- **Factores hormonales**

El desarrollo del esqueleto está condicionado por el correcto funcionamiento del sistema endocrino, fundamentalmente de la hormona somatotropa (GH) y las hormonas calcitrópicas (PTH, calcitonina y metabolitos de la vitamina D). Las hormonas más importantes que intervienen en la fisiología ósea son: (Fig. 10)

	Estimulan Formación	Estimulan Reabsorción.	Inhiben la Reabsorción
HORMONAS	<ul style="list-style-type: none"> - Tiroidea: Al favorecer la síntesis de IGF-I. - PTH: a través de la síntesis de IGF-I y TGF-β. -Vitamina D3. -Andrógenos: -Estrógenos -Progesterona -Insulina. -Glucocorticoide: (a dosis fisiológicas) -Hormona de Crecimiento(GH): (A través de su acción directa e indirecta). 	<ul style="list-style-type: none"> Tiroidea: Al aumentar el número y función de los osteoclastos. PTH: En administración continua. Glucocorticoides (a dosis altas) 	<ul style="list-style-type: none"> -Calcitonina. -Estrógenos: A través del aumento de OPG.

Fig.10. Acción de las Hormonas en el Remodelado óseo. ¹⁶

- **Factores locales**

Destacan los factores de crecimiento, las citoquinas y las proteínas de la matriz ósea. Las células del hueso también

juegan un papel importante por la producción de prostaglandinas y óxido nítrico.⁵

✓ **Factores de crecimiento**

Polipéptidos producidos por las células óseas o en tejidos extra-óseos, que actúan como moduladores de las funciones celulares, sobre el crecimiento, diferenciación y proliferación celular.¹⁶

✓ **Citoquinas.**

Polipéptidos sintetizados en células linfocíticas y monocíticas que juegan un papel importante, en la respuesta inmunológica, la inflamación y la hematopoyesis, con un efecto autocrino y paracrino.¹⁶ Son importantes: la Interleuquina 1 (IL-1), (IL-6), (IL-11) y Prostaglandinas (PG).

	Estimulan formación	Estimulan reabsorción	Inhiben reabsorción
Factores de crecimiento	BMP-2 (Proteína morfogenética ósea-2) BMP-4 BMP-6 BMP-7 IGF-I (factor análogo a la insulina I) IGF-II (Factor análogo a la insulina II) TGF-B (Factor transformante del crecimiento B) FGF (Factor de crecimiento fibroblástico) PDGF (Factor de crecimiento derivado de las plaquetas) VEGF (Factor de crecimiento vascular endotelial)	TNF (Factor de necrosis tumoral) EGF (Factor de crecimiento epidérmico) PDGF (Factor de crecimiento derivado de las plaquetas) FGF (Factor de crecimiento fibroblástico) M-CSF (Factor estimulante de colonias de macrófagos) GM-CSF (Factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos)	
Citoquinas		IL-1 IL-6 IL-8 IL-11 PGE2 (Prostaglandina E-2) PGE1 PGG2 PGI2 PGH2	IFN- γ IL-4

Fig. 11 Factores Reguladores del metabolismo óseo.

✓ **Proteínas de la matriz.**

Actúan como moduladores de los factores de crecimiento. Se hallan a una concentración mayor

Participan en la regulación de la diferenciación de las células contenidas en la matriz. ¹⁶

2.5 Cicatrización de los alvéolos dentarios posterior a la exodoncia

En primer lugar, hay ruptura del recubrimiento superficial que deja expuesto al hueso. En segundo lugar, puede ser considerada como una herida infectada, pues se abre a una cavidad séptica donde conviven, microorganismos que pueden romper su equilibrio biológico. En tercer lugar corresponde a una fractura con pérdida de sustancia, ya que la extracción dentaria interrumpe la continuidad ósea. Además, el periodonto va a ser dañado irreversiblemente. ²

La cicatrización ocurre por segunda intención. Cuando un diente es extraído, queda un alvéolo, consistente de cortical ósea (radiográficamente lámina dura) con un ligamento periodontal que va a actuar con potencialidad formadora de hueso similar al periostio y con restos de epitelio bucal (encía) ubicada hacia la cresta. ²

El alvéolo se rellena con sangre producto de la extravasación hemática como consecuencia de la ruptura de los vasos sanguíneos que nutren al diente, la cual se coagula para sellar el alvéolo. Esta sangre difunde por los espacios trabeculares y periostales. Este proceso dura 7 días. ²

La etapa de inflamación ocurre durante la primera semana. Los leucocitos entran en el alvéolo para remover bacterias y comenzar a eliminar fragmentos de hueso. También comienza un aumento de los fibroblastos y capilares.

El tejido de granulación de aspecto blanquecino, se va transformando en tejido fibroso conforme disminuye la inflamación. Luego surgen focos de osificación por acción de los osteoblastos y al mismo tiempo se pone en acción la reparación del epitelio mucoso proliferando y cubriendo el defecto, apoyándose en la matriz conectiva y osteoide.²

El epitelio migra sobre el tejido de granulación (capilares y fibroblastos) hasta hacer contacto con el otro borde de epitelio. Finalmente, durante la primera semana los osteoclastos se acumulan a lo largo de la cresta de hueso.²

Dos semanas después, la cicatrización se caracteriza por gran cantidad de tejido de granulación en el alvéolo. La deposición osteoide comienza a lo largo del hueso alveolar.

El proceso que comenzó en la segunda semana se continúa durante la tercera y cuarta semana, tiempo en el cual culmina la epitelización del alvéolo.²

La cortical de hueso continúa reabsorbiéndose en las crestas y paredes del alvéolo y un nuevo trabeculado se forma a lo largo del alvéolo. No es hasta el 4 ó 6 meses después de la extracción, que la cortical de hueso cubre el alvéolo. Esto se reconoce por disminución en la densidad radiográfica de la lámina dura. Como el hueso llena el alvéolo, el epitelio migra a través de la cresta.

La única evidencia visible en el alvéolo después de un año es una pequeña cicatriz en el borde alveolar. El hueso alveolar ha sido remodelado y cubierto por periostio y mucosa quedando solo unos relieves en la cresta alveolar ósea perceptibles si esta es descubierta. ²

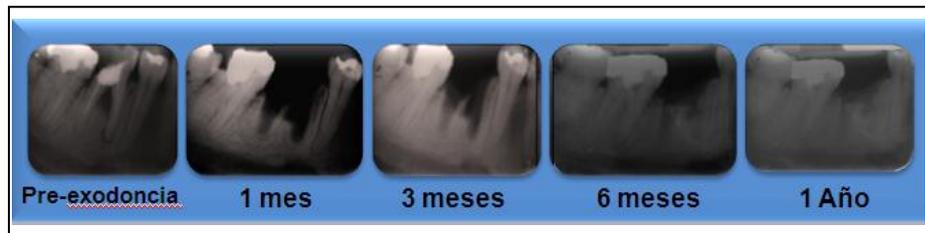


Fig.12 Secuencia Radiográfica de la Cicatrización Alveolar. Fuente Postgrado de Cirugía Bucal.UCV

3 Bifosfonatos.

Grupo de fármacos que se caracterizan por un enlace bisfosfonato geminal. Los cuales al ser agregados a soluciones de fosfato de calcio, tornan lenta la formación de cristales de hidroxiapatita y la disolución de los mismos. La utilidad clínica de los bisfosfonatos reside en su capacidad de inhibir la resorción ósea.¹⁷

3.1 Estructura Química de los Bifosfonatos.

Se compone de dos grupos fosfonatos (Fig. 13) que actúan como ganchos óseos esenciales para la adhesión de la molécula de hidroxiapatita y de dos radicales laterales. El radical R1 controla la fijación al hueso y el radical R2, determina el grado de afinidad con el cristal de hidroxiapatita, por lo que está relacionado con la potencia bioquímica antirresortiva de la molécula.¹⁷

Esta estructura permite, gran numero de variaciones, sobre todo cambiando las cadenas -R1 y R2- en el carbonato central, cambios que se realizan en aras de una mayor eficacia.¹⁷

El núcleo estructural P-C-P es responsable de la baja biodisponibilidad de los bifosfonatos, inferior al 1-2%, pero facilita la fijación a la hidroxiapatita dada su gran afinidad por los cationes, con los que forma sales insolubles.

Esta propiedad fisicoquímica hace que los bifosfonatos alcancen las máximas concentraciones en los lugares en que la hidroxiapatita está accesible, desprotegida de membranas proteicas protectoras, preferentemente en la laguna de resorción, lo que determina que pequeñas cantidades absorbidas provoquen importantes efectos antirresortivos.¹⁷

Así, la introducción de un radical hidroxilo en R1 le proporciona un aumento de la inhibición de la resorción ósea e incrementa su unión con la hidroxiapatita y su transformación en hueso mineral con independencia de las sustituciones realizadas en R2. Si el radical es de H no modifica la adhesión, mientras que si es de Cl ésta disminuye. Ello explica que el clodronato sea el bifosfonato que menos se fija al hueso.¹⁷

Alargando la cadena alifática en R2 la potencia farmacológica aumenta para cada átomo de carbono

agregado. Pero si se aumenta en mas de 9 átomos de carbono, se prodeuce una reduccion de su eficacia.¹⁷

Mediante la sustitucion de la cadena R2, por un grupo amino, (aminofosfatos) se ha buscado aumentar el poder antirresortivo. Estos adquieren entidad propia, dentro de los bifosfonatos por su mecanismo de accion molecular y capacidad de actuar de forma disociada en la resorción y en la mineralización ósea.¹⁷

También se ha buscado mejorarlos sustituyendo el radical R2 por un grupo CH3 y Cl, que actuarían gracias a su metabolización a analógos del adenosintrifosfato(ATP), pero las moléculas que adquieren mayor potencia son aquellas en las que se sustituye por un grupo amino situado en un anillo heterociclico, y la deben a su unión a la treonina 201 y a la lisina 200 de la famesil pirofosfatosintetasa (FPPs), gradiente de potencia que parece estar ligado a la inhibición de la enzima FPPs dentro de la via del mevalonato en el osteoclasto.¹⁷

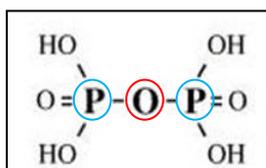


Fig. 13 Composición de los Pirofosfatos.¹⁸

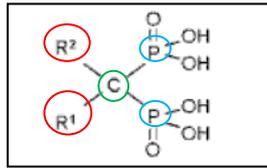


Fig. 14 Esquema de la Composición química de los Bifosfonatos ¹⁷

3.2 Clasificación y posología de los bifosfonatos

3.2.1 Bifosfonatos de Primera generación.

Bifosfonatos que no contienen nitrógeno, aprobados por la FDA para el tratamiento de la osteoporosis. ⁶ Se unen a moléculas de ATP que, incorporadas en osteoclastos, llegan a ser citotóxicas para estas células, alterando su función celular y produciendo su apoptosis. ¹⁹

Encontramos a: { Etidronato
Clodronato
Tiludronato.

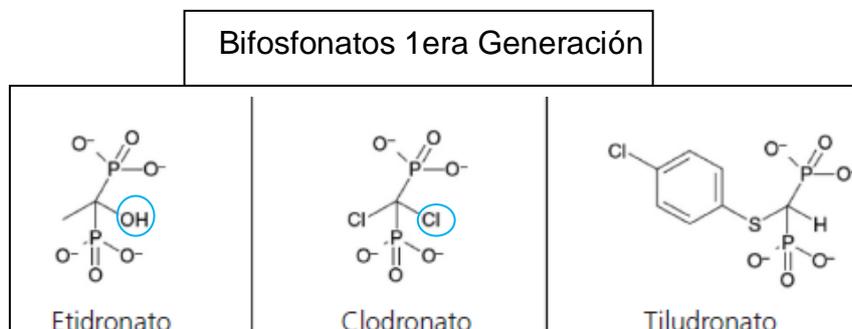


Fig. 15 Bifosfonatos de Primera Generación. ¹⁹

3.2.2 Bifosfonatos de Segunda generación.

Contienen un grupo nitrógeno en la cadena lateral, su potencia es 10 a 100 veces mayor que los de primera generación. Inhiben a la farnesil pirofosfatasa sintasa y otros pasos finales de la vía intracelular del mevalonato, cuyo producto final es el colesterol.¹⁹

En función de los diferentes radicales, los bifosfonatos varían en su afinidad mineral, poder de inhibición de la farnesil-pirofosfato sintetasa y capacidad de unión a la hidroxiapatita, lo que condicionará su potencia y sus efectos.

Encontramos a: {
Pamidronato.
Alendronato.

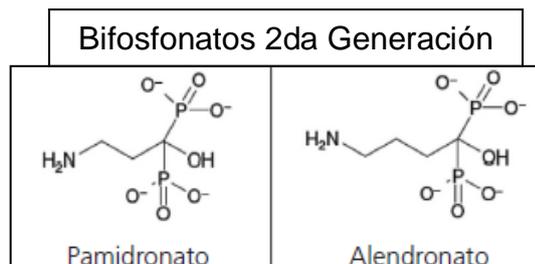


Fig. 16 Bifosfonatos de Segunda Generación.¹⁹

- **Alendronato Sódico (AL)**

El ácido alendrónico o alendronato sódico (AL) es un bifosfonato sintético nitrogenado (aminobifosfonato),

relacionado (estructural y farmacológicamente) con el etidronato. Indicado para el tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica ²⁰.

Es de 100 a 1.000 veces más potente que el etidronato. El balance, entre la supresión de la reabsorción y la inhibición de la mineralización, parece más favorable con AL que los restantes bifosfonatos. La absorción gastrointestinal de AL es baja (0,5% - 1% de la dosis administrada). ²¹

Varios estudios clínicos, en pacientes con osteoporosis postmenopáusica, han mostrado que la administración de AL a dosis de 10 mg /día durante 2 ó 3 años produce aumentos tanto de la densidad ósea total, como a nivel lumbar y femoral ²².

Estos incrementos en la masa ósea no persisten tras 1 ó 2 años de interrumpir el tratamiento con AL, indicando la necesidad de continuar el tratamiento para mantener los efectos terapéuticos ²⁰

Posee un grupo OH en su cadena R1 y un grupo amino terminal en la cadena R2 (Fig. 17), la cual por ser más larga que la del Pamidronato le otorga, mayor poder antirresortivo, su afinidad ósea es de 1,5. Dentro de sus productos comerciales se encuentra Fosamax ® (laboratorio Merck Sharp

& Dohme), su administración es oral y su posología es diaria o semanal, recomendándose la prolongación del tratamiento hasta por 10 años. ⁶

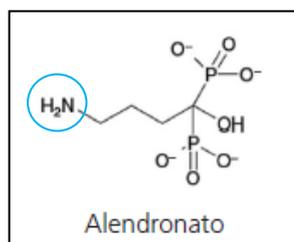


Fig. 17 Estructura Química del Alendronato Sódico ¹⁹

3.2.3 Bifosfonatos de Tercera generación.

bifosfonatos nitrogenados, con cadenas R2 más largas que los de 2da Generación, lo que les incrementa la potencia antirresortiva hasta 10.000 veces, pudiéndose administrar con fines antirresortivos a dosis que no inhiban la mineralización ósea ⁶. Su presentación permite que algunos se administren por vía parenteral lo que da una biodisponibilidad del 100% ¹⁸

Encontramos a: $\left\{ \begin{array}{l} \text{Ibandronato (aminobifosfonato),} \\ \text{Risedronato} \\ \text{Zoledronato} \end{array} \right\}$ Aminobifosfonatos con el átomo de N incluido en un anillo heterocíclico.

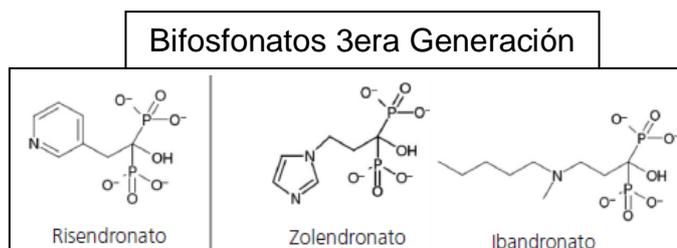


Fig. 18 Bifosfonatos de Tercera Generación ¹⁹

- **Ibandronato**

Primer bifosfonato de administración única mensual oral. Su presentación oral fue aprobada por la FDA en el 2003 y en el 2006 la presentación endovenosa. Presenta en su cadena R1 un grupo OH y en la cadena R2 un nitrógeno cíclico (Fig. 18) ⁶. Su afinidad ósea es de 0,8 y su potencia antirresortiva es de 5000, su administración es oral (50-150 mg) y endovenosa (6 mg/ml) y su dosificación es diaria o mensual cada 3 meses

23

Está indicado en: osteoporosis, prevención de fracturas patológicas¹⁸, complicaciones óseas que requieren radioterapia o cirugía, pacientes con cáncer, hipercalcemias y metástasis óseas ²³

Dentro de sus productos comerciales: Bonviva® Idena® Bondronat® ^{6,24}

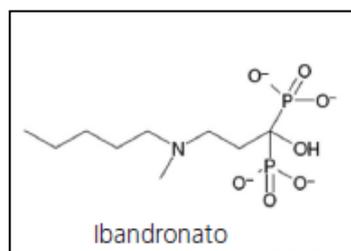


Fig. 19 Estructura química del Ibandronato ¹⁹

- **Zoledronato**

Su cadena R1 presenta un grupo OH y la R2 un nitrógeno cíclico (fig.20), su afinidad ósea es de 1,1 y su potencial antirresortivo es mayor a 10000. Su administración es endovenosa. Se administra en una única dosis durante 15 min (4mg/ml), donde la persistencia de su acción es superior a los 24 meses⁶, por lo que existe riesgo de producir una inactivación del hueso (hueso congelado), descrita para otros bifosfonatos.²⁵

Indicado en pacientes con cáncer, metástasis,¹⁸ hipercalcemias moderadas y graves, que junto con otras medidas de apoyo, se considera tratamiento de elección.²⁶

En la enfermedad de Paget una dosis única, produce una respuesta más rápida, completa y mantenida que el tratamiento diario con risedronato durante 3 meses.²⁵

El Zoledronato con una dosis anual en mujeres post menopáusicas, reduce el riesgo de fracturas vertebrales en un 70% y de cadera en un 40% a los 3 años, por lo que se

espera una pronta aprobación para el tratamiento de la osteoporosis. ⁶

Presenta como productos comerciales al Zometa [®] (Laboratorio Novartis), el cual fue aprobado por la FDA en 2001, y al Reclast [®] (Laboratorio Novartis), el cual fue aprobado en el 2007, los cuales son usados en el tratamiento de mielomas múltiples y metástasis ósea. ⁶

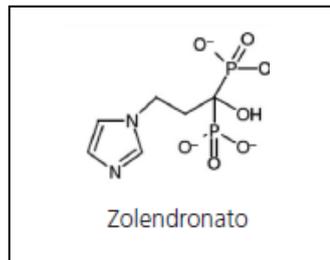


Fig. 20 Estructura Química del Zoledronato ¹⁹

3.3 Mecanismo de Acción de los Bifosfonatos

Ocurre a tres niveles, ligados entre sí:

a) a nivel *tisular*, donde el efecto es descender el recambio óseo.

b) a nivel *celular*, alterando el reclutamiento, adhesión, apoptosis y actividad de los osteoclastos.

c) a nivel *molecular*, conduciendo a los efectos celulares.²⁷

El mecanismo de acción de los bisfosfonatos 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 citoesqueleto.^{17, 27,28}

El mecanismo de acción difiere según posean o no nitrógeno en su cadena R2. Los bisfosfonatos nitrogenados inhiben las enzimas de la vía del mevalonato, la farnesilpirofosfato-sintetasa, una enzima que participa en la síntesis del colesterol. En la citada vía se sintetizan dos metabolitos, el farnesilpirofosfato y el geranilgeranilpirofosfato, necesarios para la prenilación de proteínas del tipo Ras, Rho, Rab y Rac ligandos de GTP, indispensables para la función del osteoclasto.^{17, 28,29}

La inhibición de la prenilación protéica y la disrupción funcional de dichas proteínas explica la pérdida de actividad de los osteoclastos y la inducción de apoptosis.^{17, 28,29}

Los bisfosfonatos 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.^{1, 28,29}

Estudios en vitro han demostrado que los bisfosfonatos que contienen nitrógeno también afectan a los osteoblastos, ya que pueden aumentar la producción de osteoprotegerina por parte de estos, lo que inhibe la osteoclastogénesis²⁸

Los efectos de los bisfosfonatos no se limitan solo a los osteoclastos y macrófagos, sino también tienen efecto directo sobre las células tumorales induciendo su apoptosis, por lo tanto disminuyen tanto la variabilidad como la proliferación del cáncer y su metástasis.²⁸

3.4 Farmacocinética y Farmacodinamia

En general, los bifosfonatos son absorbidos, almacenados y administrados sin que se altere su estructura. Esto se debe a su estructura química, que hace a la molécula muy resistente a la hidrólisis enzimática. Sin embargo, es posible que la cadena R2 pueda experimentar algún tipo de hidrólisis.^{6,27}

- **Absorción:**

Todos los bifosfonatos se absorben muy poco después de la administración oral ³⁰, tienden a absorberse con

dificultad, su biodisponibilidad varía entre <1% al 10 %²⁷. Mientras que la biodisponibilidad de una dosis intravenosa es del 100%.¹⁹

La absorción es realizada por difusión pasiva en el estómago y en el intestino delgado.³⁰ Los alimentos, que contienen hierro y calcio, disminuyen su biodisponibilidad debido a la formación de complejos insolubles. Por lo que se recomienda que la administración sea, 30 minutos antes del desayuno (aunque también se pueden administrar 2-3 horas después de la comida), y sólo con agua.²⁷

Con el AL, para minimizar el riesgo de esofagitis, hay que tomar el fármaco al levantarse y 30 minutos antes de ingerir cualquier líquido u otra medicación; después de la toma el paciente debe permanecer parado y no acostarse hasta que pasen 30 minutos.^{31,32}

Cuando son suministrados en grandes dosis, se unen a los cationes que se encuentran entre las células intestinales, aumentan el espacio intercelular y de esa forma incrementan su biodisponibilidad a más de un 5%. La absorción de los bifosfonatos desde los espacios intercelulares del tracto intestinal es limitado en dosis normales a causa de su alto peso molecular, cargas negativas y su alta afinidad para

unirse a cationes divalentes, como el calcio, hierro y magnesio presentes en estos espacios.⁶

- **Distribución:** Luego que los bifosfonatos pasan al torrente sanguíneo, entre el 50-60% de la dosis absorbida, se une a los cristales de hidroxapatita de la matriz ósea⁵ inhibiendo su rotura y el resto es excretado por los riñones en un lapso de 1 a 2 horas aproximadamente^{6,27}.

Desde aquí se absorben rápidamente y se dirigen hacia áreas de remodelación activa, actuando como potentes inhibidores de la resorción ósea, impidiendo la formación de cristales de fosfato de calcio e inhibiendo la apoptosis de osteocitos y osteoblastos.²⁷

Aproximadamente el 50-80% del bifosfonato disponible es captado por el hueso. El 30-50% restante se excreta en orina sin ser metabolizado. La captación del bifosfonato por el hueso se incrementa en condiciones de alto remodelado óseo y un mayor flujo sanguíneo (hueso trabecular) o en casos de disminución de función renal²⁷.

Luego que los bifosfonatos se unen al hueso, se consideran inactivos hasta su liberación durante el

remodelado óseo (la tasa de remodelado óseo determina la cantidad de liberación del fármaco), esta liberación permite su transporte al interior de los osteoclastos, su unión a otros sitios con exposición de cristales de hidroxiapatita o su eliminación renal. Esto explica porque su acción biológica persiste mucho más que su presencia en el plasma aún cuando se haya suspendido la medicación. ^{6,27}

La vida media en el plasma es de aproximadamente 1-2 horas, mientras que el bifosfonato suele persistir en el hueso durante muchos años. En el hueso, los bifosfonatos se encuentran unidos con alta afinidad a los cristales de hidroxiapatita de la superficie ósea. ²⁸

- **Metabolismo y excreción:**

El tiempo de vida media plasmática es de 0,5 - 2 horas. El 20 - 80 % de la dosis absorbida se fija en el hueso (20% clodronato, 50% etidronato, >50% alendronato y pamidronato), mientras que el resto se elimina por vía renal. ²⁷

Resisten la hidrólisis y se eliminan sin modificar por vía renal. El clearance renal de los bifosfonatos es alto. La semivida de eliminación de los bifosfonatos fijados en el

hueso es superior a los 10 años y posiblemente una parte quede retenida en el hueso durante toda la vida, se liberaría con la misma resorción ósea.^{6,27}

La vida media de los bifosfonatos se extiende hasta que su fracción activa sea liberada durante el remodelado óseo, la cual es variable⁵. El Ibandronato tiene una vida media de 37-157 horas, el Zolendronato 146 horas, y el Alendronato ha mostrado tener una vida media parecida al del Risedronato, es decir 30 días aproximadamente.^{6,27, 29}

Según los principios farmacocinéticos, la concentración de los bifosfonatos, disminuye un 94% una vez que la administración del fármaco es descontinuado por un tiempo que comprende 4 veces la vida media del mismo.⁶

El compuesto se excreta en forma intacta por filtración renal, y no se conoce ningún sistema enzimático que lo metabolice.¹⁸

El AL tiene una eliminación bifásica, el 40% es eliminado a los 30 días (tiempo en el cual es difícil medir la concentración) y el resto es liberado a una tasa mucho más lenta que puede durar más de 10 años. La eliminación rápida se explica porque el 40% es liberado de la superficie ósea antes que se incorpore nuevo hueso, mientras que la

eliminación lenta, se produce porque el resto del fármaco se libera después de la aposición del hueso nuevo. ^{6,31}

Se ha observado que detener el consumo de los bifosfonatos orales por 3 meses puede disminuir al fármaco activo a niveles mínimos tanto en la superficie ósea como en el flujo sanguíneo. ³¹

3.5 Aplicaciones de los Bifosfonatos

- Tratamiento y profilaxis de la osteoporosis postmenopáusica. ^{6,27}
- Tratamiento de la osteoporosis, en hombres, debido al uso de corticoides y en mujeres postmenopáusicas, donde el más utilizado es el Alendronato, seguido del Ibandronato. ²⁷
- Profilaxis secundaria de la osteoporosis en pacientes con reciente trauma por fracturas de cadera.
- Tratamiento de la enfermedad de Paget, para mejorar la morfología ósea y disminuir el dolor ^{6,27}
- Metástasis ósea de tumores sólidos. asociada a cáncer de mama, próstata, hígado o mieloma múltiple ^{6,27}
- Hipercalcemia debida a enfermedades malignas. ⁶

- Mieloma múltiple, cáncer de mama, próstata, hígado. ^{6,27}
- Fibrodisplasia ³³
- En niños, en casos de osteogenesis imperfecta, ⁶ donde el más usado es el Pamidronato, bien sea aislado o combinado con Hormona de Crecimiento. El cual disminuye, la incidencia de fracturas, disminuye el dolor óseo asociado a la enfermedad y aumenta la densidad ósea. ^{34,35.}
- En cirugía ortopédica y traumatología son usados en casos de artroplastia, para acelerar la formación del callo óseo en fracturas, disminución de calcificaciones heterotopicas. ¹⁷ Actualmente, está en estudio, el uso de los bifosfonatos para mejorar la masa ósea alrededor de prótesis de cadera y rodilla, con el objetivo de disminuir el aflojamiento de dichos implantes. Sin embargo, faltan estudios que incluyan a dichos fármacos como indicación en su ficha técnica. ³⁶
- En el área de nefrología, son utilizados en la prevención y tratamiento de la pérdida de masa ósea posterior al trasplante renal, en la disminución de masa ósea en enfermedad renal crónica en estadios 3-5 y diálisis, tratamiento de la calcifilaxis, Prevención y tratamiento de la calcificación vascular
- En el Área Odontológica, han sido utilizados como efecto inhibitorio del movimiento ortodóntico, lo

cual es considerado beneficioso cuando se requiere anclar dientes durante el tratamiento.¹⁸

Los bifosfonatos orales, están más indicados para el tratamiento de la osteoporosis. Mientras que los de administración endovenosa se indican en pacientes con cáncer de mama, mieloma múltiple, hipercalcemia por malignidad, enfermedad de Paget, metástasis ósea y en osteogénesis imperfecta.³³

3.6 Efectos Adversos.

- **Toxicidad de los bifosfonatos sobre los tejidos blandos**

Conocida desde hace años debido a la extravasación de los Bfs endovenosos durante la infusión.¹⁸

También se ha descrito el daño al aparato digestivo a nivel del esófago en los bisfosfonatos (BFs) administrados por vía oral. Las consecuencias clínicas de esto también se ha observado en los pacientes que mastican o chupan bisfosfonatos comprimidos, quienes presentan ulceraciones en

la cavidad bucal. En base a esto se plantea que si las altas concentraciones de bisfosfonatos en cavidad bucal producen daño en la mucosa, las altas concentraciones de bisfosfonatos en el hueso subyacente producto de tratamiento prolongado con bisfosfonatos endovenosos, podría producir el mismo efecto en la mucosa muy delgada de la cavidad bucal produciendo daño en la mucosa. ¹⁸

Y si agregamos a esto la extracción dental o traumatismos sobre la misma, se traducirá en la liberación de bisfosfonatos localmente, que inhibe la proliferación de células epiteliales adyacentes al área dañada del tejido, retardando la cicatrización y permitiendo por un periodo más prolongado la instalación de un proceso infeccioso en el hueso expuesto, y que ya sus condiciones son deficientes producto del efecto del bisfosfonato sobre él. ^{18, 28}

- **Efectos gastrointestinales.**

Frecuente en bifosfonatos orales, presentándose dolor abdominal, diarrea, flatulencia, nauseas, úlceras gástricas y estenosis esofágica. ⁶

- **Síndrome pseudogripal**

Los bifosfonatos endovenosos, presentan efectos adversos como pirexia transitoria, acompañada de un síndrome pseudogripal que desaparece a partir de las 48 horas, leucopenia transitoria. ⁶

- **Estomatitis**

Consecuencia de un efecto irritante directo de los comprimidos sobre la mucosa bucal ¹⁸. Es por ello que se recomienda tragar los comprimidos, sin chuparlos ni masticarlos. Sin embargo, no se pueden excluir otros mecanismos, dado que también se ha presentado en pacientes en tratamiento con Bifosfonatos por vía endovenosa. ³⁷

El Centro Nacional de Farmacovigilancia de Holanda, ha emitido un informe en relación al tema en el que se considera como reacción adversa establecida para el AL, dado que la mayoría de los casos se presentaron con este medicamento. ³⁷

- **Insuficiencia renal, Hipocalcemia.**

- **Trastornos inflamatorios oculares**

En el 2004 el National Registry of Drug-Induced Ocular Side Effects de EE.UU. presentó una revisión de 438 casos de efectos adversos oculares. En su mayoría se trataba de: conjuntivitis, episcleritis y uveítis, a los que se asociaban síntomas de dolor ocular y fotofobia.³⁸

Se desconoce el mecanismo por el que los Bifosfonatos producen inflamación ocular³⁶, aunque podría deberse a la interferencia con sistemas enzimáticos que detiene el crecimiento celular o con el sistema inmune, o que los Bifosfonatos con nitrógeno afecten a los mediadores de la inflamación.^{38,39}

En un estudio de cohortes (2008), se estimó que el riesgo de desarrollar escleritis o uveitis era de 7,9 casos por cada 10.000 prescripciones. Al tratarse de una reacción adversa, aunque de baja incidencia, se recomienda realizar un examen oftalmológico, en los pacientes que aparezca disminución de la visión o dolor ocular.³⁸

- **Fibrilación auricular**

Demostrado en ensayos, realizados con zoledrónico y con AL; aunque no es posible establecer conclusiones definitivas, debido a la heterogeneidad y escasez de estudios, se

aconseja vigilar la aparición de alteraciones del ritmo cardíaco, realizando electrocardiogramas en caso necesario.³⁸

- **Dolor óseo, articular o muscular**

En ocasiones puede ser grave e incapacitante; pudiendo aparecer tras días, semanas o años de tratamiento. En 2005 se publicó 116 casos que presentaban cuadros de dolor asociados a risedronico y AL. Las manifestaciones de dolor, no disminuyen con el tratamiento continuado. Sin embargo, tras suspender el tratamiento, los efectos suelen desaparecer gradualmente.³⁸

Una encuesta realizada a 367 pacientes, puso de manifiesto que, el dolor era intenso en el 85%, apareciendo durante las primeras 24 horas; en un 28%, apareció durante los primeros 6 meses y persistió más de un año en el 34% de los pacientes.⁴⁰

Aparece con mayor frecuencia en pacientes bajo tratamiento oral³⁹. No obstante, cabe destacar, que en los pacientes geriátricos, los dolores musculoesqueléticos son frecuentes, con lo que resulta difícil detectar este efecto adverso.^{38,40}

- **Fracturas atípicas**

Aparecieron en mujeres de edad avanzada tratadas durante años con AL para la osteoporosis y que presentaron fractura del fémur, en la diáfisis proximal o en el área subtrocantérea. Las fracturas aparecen espontáneas o tras un traumatismo mínimo, pueden ser bilaterales y a menudo están precedidas por dolor. Presentan un patrón radiológico típico de fractura horizontal con engrosamiento de la zona cortical de la diáfisis, ocurriendo independiente de los valores de densidad mineral ósea.⁴¹

La mayoría ocurren en una o ambas diáfisis femorales, pero también otros huesos pueden estar afectados, como el sacro, isquión, costillas y rama pubiana.⁴²

Dichas fracturas, fueron descritas por autores como Kwek y cols., en 2008, y Goh y cols., en 2007. Estos autores describen 17 mujeres en tratamiento a largo plazo con AL (media de 5 años) que sufrieron una fractura de baja energía⁴³ Continuar el tratamiento con AL, tras la fractura puede retrasar o impedir su consolidación, dando lugar a un hueso frágil y quebradizo.³⁸

En un informe reciente, la FDA, considera que no existe una clara relación entre el uso de Bifosfonatos y el aumento del riesgo de fracturas atípicas. Por su parte, en un informe de 2009, la EMEA considera que la relación beneficio/riesgo del AL continúa siendo favorable ³⁸

3.6.1 Osteonecrosis de los maxilares (ONM)

En 2003 se publicó la primera serie de casos de osteonecrosis de los maxilares (ONM) relacionados con la utilización de Bfs ^{18, 28,38} por Marx y cols. Posteriormente en el 2004 Ruggiero y cols, reportaron 63 casos de (ONM) con procedimientos dentales previos. ^{6, 18,28, 44}

En estas publicaciones, el 95% de los casos se manifestaron en pacientes con neoplasias que recibían tratamiento con zoledrónico y pamidrónico por vía IV a dosis elevadas, estimándose una incidencia acumulativa de ONM en pacientes oncológicos de 0,8-1,2% ⁴⁴

Aunque también se han descrito casos en pacientes con osteoporosis y enfermedad de Paget tratados con Bfs orales, la frecuencia de aparición es menor; así, la American Society for Bone and Mineral Research (ASBMR) ha estimado el riesgo

de ONM en pacientes con osteoporosis entre 1/10.000 y 1/100.000 pacientes/tratamiento y año. La frecuencia de ONM aumenta en pacientes con antecedentes de exodoncias ⁴⁵

Para diferenciar la osteonecrosis de los maxilares inducida por bisfosfonatos de otra condición, la Asociación Americana de Cirugía Bucal y Maxilofacial establece criterios para su diagnóstico: ¹⁸

- ✓ Los pacientes deben estar en tratamiento actual o previo con bisfosfonatos.
- ✓ Hueso expuesto necrótico en la región maxilofacial que ha persistido por más de 8 semanas.
- ✓ Sin historia previa de radiación en los maxilares ^{18,28,}

46

Así mismo, la Sociedad Española de Cirugía Oral y Maxilofacial (SECOM), ha establecido criterios clínicos para diagnosticar la ONM por Bisfosfonatos, donde destacan:

- ✓ Recibir tratamiento con BFs.
- ✓ Úlceras en la mucosa, con o sin exposición del hueso.

- ✓ Aspecto necrótico del hueso; con aparición espontánea o tras cirugía dento-alveolar (especialmente exodoncias).
- ✓ Ausencia de cicatrización tras seis semanas de evolución. ⁴⁷

El hueso de los pacientes tratados con bisfosfonatos, se caracteriza por ser un hueso viejo con osteonas o lagunas acelulares y con un comportamiento metabólico alterado. El mínimo trauma produce rupturas del revestimiento mucoperiostico y deja hueso expuesto necrótico el cual se infecta fácilmente y se desarrolla la osteonecrosis. ^{6,18}

El riesgo de ONM puede aumentar con las extracciones dentales y la mala higiene bucal, de tal manera que al exponerse el hueso a la flora, se infecta produciendo dolor, inflamación, infección con supuración y, finalmente necrosis ósea. ⁴⁸Presenta un curso insidioso, y es resistente al desbridamiento y tratamiento quirúrgico ³⁸ También podría influir el hecho de que las arterias de la mandíbula sean terminales ⁴⁴

La Osteonecrosis se presenta en los maxilares, debido a que, en ellos se encuentran los dientes unidos al hueso por el

ligamento periodontal, que es una vía de comunicación del hueso con el medio bucal y toda la flora bacteriana que se encuentra en ella, además están revestidos por un mucoperiostio que en algunos sitios es muy delgado. ¹⁸

Los dientes transmiten todas las cargas por medio del ligamento periodontal al hueso los que se transforma en movimientos que van a estimular el remodelado óseo. Es así por lo que los maxilares tienen un mayor metabolismo óseo que el resto de los huesos del cuerpo. Debido a la afinidad de los bisfosfonatos por los sitio de mayor metabolismo. ^{18,44}

En los pacientes edéntulos, las prótesis transmiten cargas durante la masticación sobre el hueso remanente, al tener una respuesta defensiva disminuida, se puede desarrollar la osteonecrosis en los maxilares ^{18,44}

La clínica de esta entidad se presenta con exposición de hueso espontánea o se hace evidente producto de una cirugía invasiva. ¹⁸



Fig.21 Imagen clínica de ONM asociada a bisfosfonatos parenterales.

Fuente Postgrado de cirugía bucal.

Los pacientes pueden presentar dolor ,zonas ulceradas y hueso expuesto en el sitio de una extracción dental previa, halitosis, con persistencia de exudado purulento.¹⁸



Fig.22 Imagen clínica de paciente con diagnóstico de ONM con fistula y presencia de exudado purulento. Fuente: Postgrado de Cirugía Bucal

Las lesiones pueden ser multifocales en el maxilar superior o la mandíbula, y en los casos más graves, pueden

desarrollar fístulas cutáneas. Los dientes pueden ser móviles y presentar supuración.¹⁸

Radiográficamente, las imágenes se evidencian, solo cuando está en estadios avanzados, sabemos que en esta entidad las radiografías convencionales, aunque bien pueden ayudar, no son los medios auxiliares más efectivos, dado que en los comienzos de la enfermedad no se muestran cambios apreciables.¹⁸

Lo ideal es la realización de TC, resonancia magnética, gammagrafía. No obstante, aunque todos estos métodos son eficaces, solo se reservan para casos de gran envergadura.⁴⁹

Conociendo las características principales de la entidad, presencia de secuestros sin demarcación, engrosamiento de la lámina dura, zonas de condensación fundamentalmente periósticas y pérdida del trabeculado, es posible establecer un diagnóstico.⁵⁰



Fig. 23. Imagenología de Paciente con Diagnostico de ONM asociada a Bifosfonatos. Fuente: Postgrado de Cirugía Bucal UCV.

3.6.2 Factores de riesgo

- **Relacionados con drogas:**

- ✓ Potencia del bisfosfonato: Los de segunda y tercera generación son más potentes que los de primera.^{18,28}(zolendronato>pamidronato>alendronato)⁵⁰

Ejemplo, se evidencia en un artículo publicado en 2010 por Kouji Yamaguchi y cols., quienes previo consentimiento del médico tratante, en pacientes con diagnóstico de osteoporosis y quienes referían evidencias clínicas y radiográficas de ONM, una vez suspendida la terapia con Risedronato, fue reemplazada por Etidronato, observándose a los 8 meses una mejoría significativa y desaparición de síntomas y signos.⁵¹

- ✓ Duración de la terapia: mientras mayor sea el tiempo o número de ciclos del tratamiento, mayor es el riesgo a desarrollar la ONM. ¹⁸

La ONM suele presentarse en pacientes tratados con Bfs orales durante más de 3 años, con un tiempo medio de 5,6 años (rango: 3,3-10,2 años) ³⁸; Sin embargo, existen casos de osteonecrosis reportados con 2 años de medicación, ¹⁸ mientras que en la ONM asociada a los Bifosfonatos endovenosos, el tiempo de exposición es 9,3 meses para el ácido zoledrónico y 14,1 meses para el pamidrónico. ³⁸

- ✓ •Vía de administración: (Ev> oral). ⁵²

- **Factores de riesgo local:**

- ✓ Cirugía dentoalveolar: extracciones dentales, colocación de implantes, cirugía apical o periodontal. Los pacientes sometidos a cirugía dentoalveolar, tienen siete veces más probabilidades de sufrir Osteonecrosis. ^{18,28,46}

El 60% de las ONM están asociados a extracciones. ¹⁸

- ✓ Prótesis mal adaptadas: debido al trauma que inducen.

18,28,46

- ✓ Anatomía local: En el maxilar, presencia de torus palatino y exostosis vestibulares y en la mandíbula, torus lingual y Línea milohioidea prominente. ^{18,28,50}

Se han observado más comúnmente las lesiones en la mandíbula que en el maxilar en una relación de 2:1; y más frecuentes en áreas con mucosa bucal delgada. ²⁸



Fig. 24 ONM asociada a Bifosfonatos localizada en mandíbula.

Fuente: Postgrado de Cirugía Bucal UCV.

- ✓ Enfermedades bucales concomitantes: Los pacientes con enfermedad periodontal, procesos apicales, tienen siete veces más probabilidades de desarrollo de Osteonecrosis. ^{18,28}

- **Factores demográficos y sistémicos:**

- ✓ Edad: en los pacientes con mieloma múltiple tratados con bfs con el paso de cada década hay un 9% más de riesgo de desarrollar osteonecrosis. ^{18,43,51}
- ✓ Sexo: (femenino > masculino) ⁵⁰
- ✓ Raza: Mayormente en Caucásicos. ^{18,28,46}
- ✓ Diagnóstico de cáncer: los pacientes con mieloma múltiple tienen más riesgo de ONM; que los pacientes con cáncer de mama y estos a su vez tienen más riesgo que los que tienen diagnóstico de otro tipo de cáncer. ^{18,28,46}

Ruggiero y cols (2004) ⁴¹ reporta una revisión de 63 pacientes que habían recibido tratamiento con bfs endovenoso y pacientes que estaban en tratamiento crónico oral. De estos 63 pacientes, 28 presentaban mieloma múltiple; 20 cáncer de mama; 3 cáncer de pulmón; 3 cáncer de próstata; 1 presentaba plasmacitoma y 1 paciente, leucemia. Otros 7 pacientes, con diagnóstico de osteoporosis, no recibían tratamiento de quimioterapia. ⁵⁰

- ✓ Otros factores: anemia, diálisis renal, obesidad, diabetes y aquellas enfermedades que disminuyan el transporte

de oxígeno.²⁸ Pacientes con terapia de corticoesteroides, habito tabáquico, alcohólicos, pobre higiene bucal y en tratamiento con drogas quimioterapéuticas,⁴⁶ antecedentes de radioterapia, o tratamiento con talidomida.²⁸

Los pacientes con diagnóstico de ONM, son de mayor riesgo de desarrollo de la osteonecrosis después de cualquier cirugía dentoalveolar en cualquier otra zona diferente.¹⁸

3.6.2.1 .- Estadios Clínicos

La AAOMS ha descrito los siguientes estadios clínicos de la ONM:

Estadio	Características	Tratamiento
Pacientes de Riesgo	No hay necrosis ósea, Pacientes asintomáticos que han sido tratados con bifosfonatos orales o IV.	- No requieren tratamiento. -Deben ser informados de los riesgos de desarrollar ONM asociado a bifosfonatos, así como los signos y síntomas de la entidad.
Estadio 0	Pacientes que no presentan evidencia clínica de necrosis ósea, pero presentan síntomas inespecíficos o hallazgos clínicos y radiográficos	-Tratamiento sintomático y conservador. -Eliminación de caries y control de enfermedad periodontal. - Uso de analgésicos y antibióticos.
Estadio I	Hueso expuesto y necrótico. Pacientes asintomáticos sin evidencia de infección.	-Utilización de clorhexidina al 0,12%. -No está indicado tratamiento quirúrgico.
Estadio II	Hueso expuesto y necrótico. Pacientes con dolor y evidencia de infección.	- Utilización de clorhexidina al 0,12% en combinación con terapia antibiótica. -Realización de cultivos
Estadio III	Hueso expuesto y necrótico. Pacientes con dolor, infección y uno o más de estos signos: hueso necrótico expuesto que se extiende más allá del hueso alveolar (borde inferior y rama de la mandíbula, seno maxilar y malar), fractura patológica y fístula extraoral	-Desbridamiento, resección, en combinación con terapia de antibióticos y analgésicos a largo plazo. -Los segmentos móviles del sequestro óseo se deben quitar sin exponer más hueso. -Exodoncia de dientes sintomáticos en hueso expuesto, debe ser considerada.

Fig. 25 Estadios y Tratamiento de la Osteonecrosis de los maxilares asociada a los

Bifosfonatos ⁴⁶

Los síntomas inespecíficos o hallazgos clínicos y radiográficos mencionados en el estadio 0 incluyen:

- Odontalgias sin causa odontogénica.

- Dolor sordo de hueso en el cuerpo de la mandíbula que puede irradiarse a la región de la articulación temporomandibular.
- Dolor en los senos paranasales.
- Alteración de la función neurosensorial.
- Movilidad dentaria no asociada a enfermedad periodontal.
- Fístula periapical o periodontal no asociada a lesión pulpar.
- Signos radiográficos de pérdida de hueso alveolar no asociada a la reabsorción crónica por enfermedad periodontal, cambios en el trabeculado del hueso, ensanchamiento del espacio del ligamento, estrechamiento en el conducto del nervio alveolar inferior.

Estos hallazgos, que caracterizan a la etapa 0, se pueden producir en pacientes con antecedentes de etapas 1, 2 o 3 de la enfermedad que han sanado y no hay evidencia clínica de hueso expuesto. ⁴⁶

La mayoría de los microbios aislados en la ONM asociada a Bifosfonatos han sido sensibles a la penicilina. En el caso de los

pacientes alérgicos se ha usado quinolonas, metronidazol, clindamicina, doxiciclina y eritromicina.⁴⁶

Es importante la realización de cultivos, de manera de detectar la presencia de especies de bacteria Actinomyces. Si éste, es aislado, el régimen de antibióticos debe ajustarse. En algunos casos refractarios, los pacientes pueden requerir tratamiento antibiótico combinado, mantenimiento de antibióticos a largo plazo, o un curso de la terapia antibiótica intravenosa.^{33,46}

Independientemente del estadio de la enfermedad, los segmentos móviles del secuestro óseo se deben quitar sin exponer el hueso remanente. La extracción de dientes sintomáticos en hueso expuesto, necrótico debe ser considerada, ya que es poco probable que la extracción exacerbe el proceso necrótico establecido.⁴⁶

En cuanto a la suspensión del medicamento, es importante destacar que, los pacientes oncológicos se benefician enormemente de los efectos terapéuticos de los bisfosfonatos por el control del dolor óseo y la disminución de fracturas patológicas.⁴⁶

La interrupción del Bisfosfonato IV no ofrece ningún beneficio a corto plazo. Sin embargo, si las condiciones sistémicas permiten, la

suspensión a largo plazo puede ser beneficiosa en la estabilización de los sitios establecidos de ONM asociada a Bifosfonato, reduciendo el riesgo de desarrollo de sitios nuevos y la reducción de los síntomas clínicos.⁴⁶ Los riesgos y beneficios de la terapia con bifosfonatos deben ser analizadas por el oncólogo tratante, en coordinación con el paciente.

La interrupción del tratamiento con bifosfonatos orales en pacientes con ONM asociada a Bifosfonatos, produce una mejoría gradual de la enfermedad clínica. La Interrupción de los bifosfonatos orales por 6-12 meses puede permitir la resolución espontánea después de la cirugía de desbridamiento. Si las condiciones sistémicas lo permiten, la modificación o cese de la terapia con bifosfonatos por vía oral debe realizarse en consulta con el médico y el paciente

La Sociedad Española de Investigación Ósea y del Metabolismo Mineral (SEIOMM) en un consenso junto a otras sociedades, ha elaborado un algoritmo de tratamiento para los pacientes que precisan una intervención dental. (fig. 27).⁴⁷

El panel considera que, en los pacientes tratados con bifosfonatos orales, el tratamiento odontológico conservador se podrá realizar en cualquier momento sin precisar supresión del tratamiento con bifosfonatos.

Pacientes que están tomando bifosfonatos (durante menos de 3 años)	Pacientes que estén tomando bifosfonatos (durante menos de 3 años y con corticoterapia),	En los pacientes que estén tomando bifosfonatos (durante más de 3 años)
-No hay que cambiar ni demorar la cirugía.	-Contactar con el médico, para valorar la posibilidad de suspender el bifosfonato al menos 3 meses antes de la cirugía, excepto si el riesgo de fractura del paciente es alto (edad > 70 años, presencia de fractura previa, densitometría con Tscore < -2,0), en cuyo caso no se debe suspender.	-Valorar el riesgo de fractura ósea y contrastar con el riesgo de ONM. Debe contactarse con el prescriptor para considerar la suspensión del tratamiento al menos 3 meses antes de la cirugía, excepto si el riesgo de fractura del paciente es alto (edad > de 70 años, presencia de fracturas previas, T-score < -3,0), en cuyo caso no se debe suspender.
-Estos pacientes deben acudir a revisiones periódicas.	-En caso de suspensión, el tratamiento se reinstaurara en cuanto se produzca la cicatrización	-En caso de suspensión, el tratamiento se reinstaurara en cuanto se produzca la cicatrización

Fig. 26 Protocolo antes y durante el tratamiento con Bifosfonatos orales. ⁵³

Actualmente se recomienda que la instauración de un Bfs para tratar la osteoporosis se realice de acuerdo con el riesgo de fracturas en cada paciente. ⁴⁷

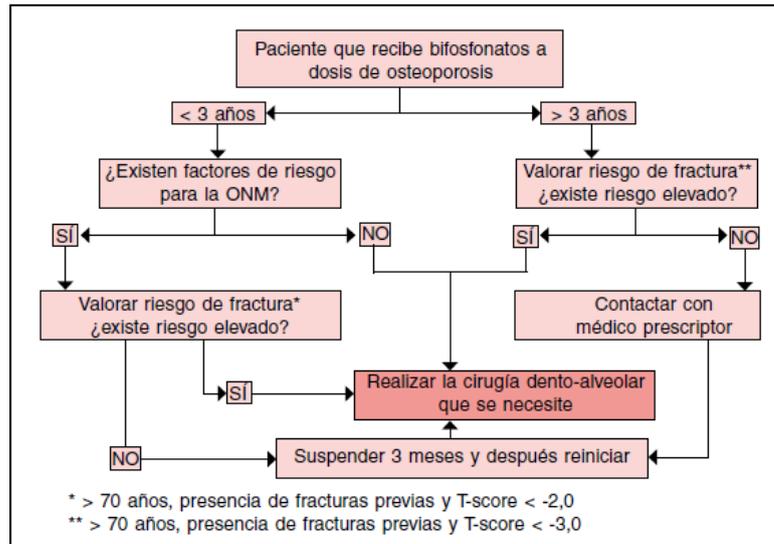


Fig. 27. Algoritmo de Tratamiento con bifosfonatos para los pacientes que precisan intervención dental.⁴⁷

Robert Marx (2007)⁵⁴ y La Sociedad española de cirugía oral y maxilofacial (SECOM), (2008), refieren la determinación sanguínea en ayunas del telopéptido C-terminal del colágeno tipo I (b-CTX), en el caso de pacientes bajo tratamiento con bfs orales, estableciendo que valores superiores a 150 pg/mL permite realizar cualquier tipo de cirugía con mínimo riesgo y sin la necesidad de suspender el aminobisfosfonato, Valores entre 150-100, representan un riesgo moderado e inferior a 100 representa alto riesgo de presentación de ONM.^{47,54}

Sin embargo, para el año 2009 en El Documento de posición de la Sociedad Española de Investigación Ósea y del Metabolismo Mineral (SEIOMM) juntos con otras Sociedades científicas, entre ellas la (SECOM), opinan que ninguna

prueba complementaria ha demostrado su sensibilidad y especificidad en la predicción y diagnóstico precoz de la ONM. Las razones expuestas por el panel son:

a) Los valores propuestos como de alto riesgo de padecer ONM están dentro de los rangos de referencia del CTX para mujeres premenopáusicas sanas y no tratadas, si bien hay una variación importante en los rangos de referencia según los diferentes estudios y métodos analíticos.⁵⁵

b) Para la interpretación de los valores del CTX hay que tener en cuenta el coeficiente de variación (CV), que integra la variabilidad analítica y biológica. En el CTX este CV es elevado.⁵⁵

c) El CV determina el cambio mínimo significativo o diferencia crítica, (en %) del valor del marcador entre dos determinaciones consecutivas que indica un cambio real y significativo en la actividad del proceso. El cambio mínimo significativo del CTX no está bien establecido, ya que oscila del 30 al 60%, según los estudios.⁵⁵

d) Es necesario establecer protocolos de laboratorio estandarizados, determinar los CV, calcular el cambio mínimo

significativo y establecer rangos de referencia bien definidos del CTX. ⁵⁵

e) No se disponen de estudios controlados que avalen la utilización del CTX como marcador predictivo de ONM. La capacidad predictiva del CTX para la ONM debería ser explorada mediante curvas ROC para identificar sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo. ⁵⁵

Con respecto, a los pacientes tratados con bfs endovenosos se han de tener en cuenta las siguientes recomendaciones: ⁵³

Antes del tratamiento con bisfosfonatos.	Durante el tratamiento con bisfosfonatos
<p>- El paciente deberá ser sometido a un examen dental, para detectar focos infecciosos existentes o potenciales y eliminarlos antes del inicio del tratamiento,⁵³ a ser posible, estos tratamientos deberán finalizar 4 ó 5 semanas antes de iniciar su administración.⁴⁵</p>	<p>- Se recomienda que el paciente visite el odontólogo cada 6 meses.⁵³</p>
<p>-A todos los pacientes, se les hará tratamiento periodontal integral.⁵³</p>	<p>Se deben evitar las exodoncias, siendo aconsejable la realización de obturaciones y endodoncias para tratar las infecciones existentes.</p>
<p>- Aquellos dientes que, por alguna patología, generen dudas de que puedan ser mantenidos posteriormente, deberán ser extraídos antes del inicio del tratamiento con bisfosfonatos.⁵³</p>	<p>-Si se considera imprescindible la realización de una exodoncia, ésta debe hacerse lo más atraumática posible, legando el alveolo, lavando el lecho quirúrgico y suturando el borde de la herida. Se recomienda administrar profilaxis antibiótica y enjuagues bucales con clorhexidina al 0,12%.⁵³</p>
<p>-No se recomienda la colocación de implantes antes de la administración, si se espera que no haya finalizado el periodo de osteo-integración en ese momento⁵⁵</p>	<p>Se deben evitar lesiones por roce, con especial atención a las prótesis dentales.⁵³</p>

Fig. 28 Protocolo antes y durante el tratamiento con Bifosfonatos endovenosos.⁵³

Deberá evitarse la realización de cualquier cirugía, al menos durante un periodo no inferior a los 10 años de la última administración del bfs. Aunque, se ha demostrado la presencia de zoledrónico hasta 12 años después. El odontólogo deberá motivar y mantener un riguroso control de la salud bucal del paciente, durante largo tiempo.⁵⁴

Existen diferencias entre la Osteonecrosis de los maxilares asociada a bifosfonatos orales y endovenosos.⁴⁵

	BISFOSFONATOS INTRAVENOSOS	BISFOSFONATOS ORALES
Incidencia	Relativamente frecuente: 0,8-12%	Muy frecuente: 0,01-0,04%
Tiempo de administración	Corto: 9,3-14,1 meses	largo: 3,3-10,2 años
Localización	Mandíbula / maxilar superior / ambos Sectores posteriores	Mayoritariamente en mandíbula Sectores posteriores
Tamaño de exposición	Habitualmente mayor tamaño	Menor tamaño
Antecedente quirúrgico	70% de los casos	50% de los casos
Evolución	Impredecible. Sucesión de estadios	Más favorable

Fig. 29 Principales diferencias entre la osteonecrosis por bifosfonato Oral y endovenoso. ⁵⁶

4 Marcadores bioquímicos de remodelado óseo

La remodelación ósea es un proceso dinámico y acoplado en el cual existe continua (resorción) del hueso por los osteoclastos y formación de hueso por los osteoblastos. La masa ósea depende del balance y ritmo del recambio óseo.⁵⁷

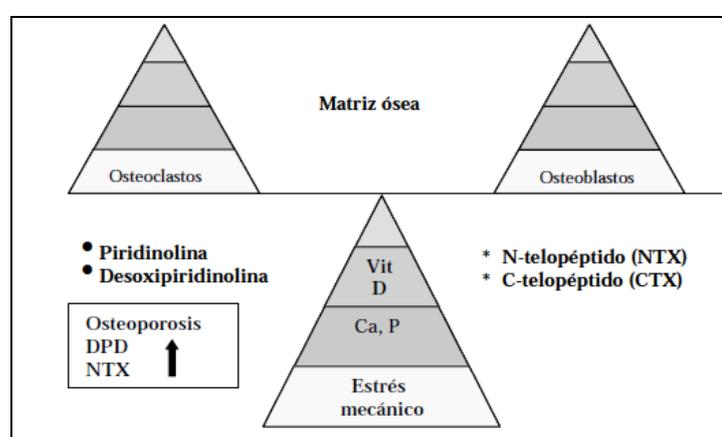


Fig. 30 Marcadores de Remodelado óseo.⁵⁶

4.1 Telopectido Carboxilo Terminal CTX.

Durante la degradación del colágeno tipo I, ocurre el clivaje del telopéptido (extremo de la molécula de colágeno) lo que da origen al CTx (telopéptido carboxilo-terminal) y NTx (telopéptido amino-terminal); que son fragmentos de enlace cruzado del colágeno tipo I, los cuales son liberados durante la degradación ósea.^{28,58}

El β -*crosslaps*/suero (β -CTx en suero) es un test inmunológico *in vitro*, para la determinación cuantitativa de los productos de degradación del colágeno tipo I en suero y plasma; con objeto de evaluar la resorción ósea, en esta prueba se determina la octava secuencia de aminoácidos que se encuentra en el telopéptido del colágeno tipo I; por electroquimioluminiscencia, en donde, esta secuencia va a ser detectada a través de dos anticuerpos monoclonales uno biotinilado, y el otro anticuerpo marcado con rutenio para generar la luz que va a ser detectada por el lector.^{28,58}

Mediante la determinación de un marcador de resorción ósea se puede establecer la actividad de recambio óseo. Se han observado altos niveles séricos de los telopéptidos- C terminales del colágeno tipo I en pacientes con resorción ósea aumentada por osteoporosis, en donde el nivel sérico se normaliza con un tratamiento inhibitorio de la resorción ósea (bifosfonatos, hormono terapia), lo cual puede ser monitoreado a través de la medición de este marcador ^{28,58}

4.1.1 Utilidad.

Marcador de resorción ósea sensible y específico para la evaluación de enfermedades óseas, como:

- Osteoporosis.

- Predicción del riesgo de desarrollar fracturas ²⁸
- Hipertiroidismo.
- Hiperparatiroidismo.
- Enfermedad de Paget.
- Malignidades que involucran al hueso.
- Predicción de la tasa de pérdida ósea posmenopáusica.
- Como marcador pronóstico de metástasis ósea
- Decisiones y seguimiento terapéutico, permitiendo evidenciar la respuesta al tratamiento ^{28,58}
- **Uso en la ONM asociada a bifosfonatos**

En un estudio publicado por Marx y cols.⁵⁴, los autores determinaron el CTX en suero y en ayunas, y observaron que existía una correlación entre sus niveles y la duración del uso de los bifosfonatos orales, sugiriendo que un incremento en los valores de CTX séricos indicarían una recuperación del remodelado óseo, lo cual se producía cuando el bifosfonato se suspendía. ⁵⁴

Estratificaron el riesgo relativo de sufrir ONM, de tal manera:

Valores de CTx (pg/ml)	Riesgo de osteonecrosis
300-600 (normal)	Ninguno
150-299	Ninguno a mínimo
101-149	Moderado
< 100	Alto

Fig. 31 Valores de Ctx y Riesgo de ONM ⁵⁹

Los niveles séricos de CTX aumentaron entre 25,9 pg/ml y 26,4 pg/ml por cada mes de vacaciones terapéuticas, indicando, según los autores, una recuperación del remodelado óseo. Los valores elevados de CTX séricos por encima de 150 pg/ml podrían utilizarse como guía para los procedimientos quirúrgicos orales, ya que los autores observaron una curación de las lesiones bucales, ya fuese de forma espontánea o después de recibir el correspondiente tratamiento, o, de otra manera, retrasando las intervenciones quirúrgicas en boca en aquellos pacientes que tenían valores séricos de CTX inferiores a 150 pg/ml. ⁵⁴

Este estudio ha sido posteriormente criticado por otros autores, quienes no están de acuerdo en las recomendaciones realizadas por Marx y cols. Incluso el grupo de trabajo de la Sociedad Americana de Investigación ósea y mineral (ASBMR), que había publicado recientemente un documento de posición sobre la ONM, publicó un artículo en el que aclaraba que los valores de CTX séricos no podían tomarse como un “patrón oro” que permitiera predecir o no el

desarrollo de la ONM tras una intervención quirúrgica dental.

54

Así mismo, para el año 2009 en El Documento de posición de la Sociedad Española de Investigación Ósea y del Metabolismo Mineral (SEIOMM) juntos con otras Sociedades científicas, entre ellas la Sociedad Española de Cirugía Oral y Maxilofacial (SECOM), opinan que ninguna prueba complementaria ha demostrado su sensibilidad y especificidad en la predicción y diagnóstico precoz de la ONM.⁵⁵

4.1.2 Variabilidad de la prueba

En la práctica clínica se ha cuestionado el uso de los marcadores debido al manejo y control de la variabilidad que presentan.⁵⁹

- **Variaciones relacionadas con la técnica**

- ✓ Termodegradación: la muestra debe conservarse a 4º, para mantenerla estable.
- ✓ Variación diurna: Los niveles de CTX presentan valores altos en la madrugada y bajos en la tarde. La muestra debe ser tomada en horas de la mañana.²⁸

- ✓ Nutrición: La ingesta de alimentos previo a la toma de la muestra puede reducir el valor de CTX hasta en un 50%. Debe ser tomada tras ayuno prolongado. ²⁸

- **Variabilidad Biológica.**

Es secundaria a causas como la acción de hormonas, factores locales, alimentación, estilo de vida, y que representan las variaciones del metabolismo y excreción del marcador en el organismo. Se han clasificado en dos categorías: ⁶⁰

- ✓ Factores no controlables: edad, sexo, estado menopáusico, enfermedad o fractura reciente
- ✓ Factores controlables: ritmo circadiano, ciclo menstrual o ejercicio

Para minimizar el efecto del ritmo circadiano, se estandariza el tiempo de obtención de la muestra, para minimizar el efecto del ejercicio, se define un protocolo en el que se describen las condiciones de preparación del sujeto antes de la toma de muestras. ⁶⁰

Cuando se valida un resultado, se busca la coherencia biológica. Para ello se clasifica como normal o patológico según sea similar o no al observado en la población general o estratificada. ⁶⁰

- **Variables preanalíticas:** Aumentado en casos de: Inmovilización, (reposo prolongado), pubertad, embarazo, menopausia, post-fractura (permanecen elevados 6 meses o más) ⁶¹
- **Variables por enfermedad:** Aumentado en: Enfermedad de Paget, hipertiroidismo, metástasis óseas, hiperparatiroidismo, mieloma múltiple, osteoporosis primaria o secundaria ⁶¹
- **Variables por drogas:** Disminuido en casos de: Estrógenos, bifosfonatos, calcitonina ⁶¹

5 Fibrina Rica en Plaquetas

5.1 Fibrina

La fibrina es la forma activa del fibrinógeno. En la existencia de trombina y Ca^{2+} , la cascada de la coagulación conduce a la conversión de fibrinógeno soluble en una red de fibrina insoluble, lo que estabiliza el tapón plaquetario.⁶² El gel de fibrina polimerizado constituye la primera matriz cicatrizal de la herida.⁶³

Esta molécula soluble presente tanto en el plasma y en los gránulos de las plaquetas desempeña un papel importante en la agregación plaquetaria en la hemostasia.⁶³

5.1.1 Técnica y método de preparación de la Fibrina Rica en Plaquetas (FRP).

La introdujo en Francia J. Choukroun⁶³ y P. Schleicher y en España la popularizó JF Ballester.⁶⁴ Esta técnica no requiere trombina bovina ni anticoagulantes. Es la sangre

centrifugada sin ningún añadido. Esta técnica requiere una centrifuga de mesa graduable en velocidad y tiempo y un equipo de recolección (Proceso Niza, Francia) ⁶³

El protocolo consiste en la toma de muestra sanguínea sin anticoagulantes, en tubos estériles de 10 ml sin aditivo químico, y que se centrifuga inmediatamente a 3000 Rpm. ^{63, 65, 66,67}

La ausencia del anticoagulante implica la activación en pocos minutos de la mayoría de las plaquetas de la muestra sanguínea en contacto con las paredes del tubo y la liberación de la cascada de coagulación. El fibrinógeno se concentra inicialmente en la parte alta del tubo, entre los glóbulos rojos en la parte inferior y el plasma acelular en la parte superior. Las plaquetas son atrapadas en forma masiva en las mallas de fibrina ^{63, 67}

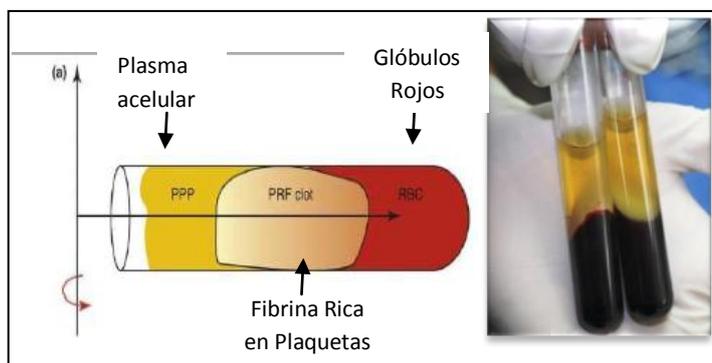


Fig. 32 Centrifugación de sangre inmediatamente después de la toma de muestra.

Tomada de a) (70) B) Postgrado de Cirugía Bucal UCV.



Fig. 33 Preparacion de FRP. Fuente: Postgrado de Cirugia Bucal UCV.

El éxito de la técnica depende de la velocidad de extracción de la sangre y la transferencia a la centrifuga. Las muestras de sangre, sin anticoagulantes, empiezan a coagular casi de inmediato al estar en contacto con el tubo, y se requiere un mínimo de centrifugación para concentrar fibrinogeno en la parte media y superior del tubo.^{63,67}

Si la duración entre la toma de muestra sanguínea y la centrifugación es prolongada, la fibrina se polimeriza de forma difusa en el tubo y se obtiene solo un pequeño coágulo sin consistencia.^{63,64,67}

Esta técnica tiene unas ventajas frente a otros preparados (Ballester y cols.2004):

- Evita errores en la manipulación ya que no hay que hipocoagular la sangre, ni pipetear.
- los procesos de centrifugación y coagulación se desarrollan de manera sucesiva sin ninguna manipulación.
- El resultado es independiente del manipulador.
- No se utiliza trombina bovina, ni cloruro de calcio.
- El coágulo de PRF atrapa el 100% de las plaquetas disponibles, por lo que su concentración es superior a la obtenida por cualquier otro procedimiento.
- Es barato y sencillo, lo que permite su uso diario en el consultorio. ^{63,68}

5.1.2 Biología Básica del concentrado plaquetario tipo FRP

La existencia de fibrinógeno, fibronectina, factor XIII, la activación de plaquetas y las concentraciones de factores de crecimiento atrapados en la matriz de fibrina, distingue a dicho concentrado. ⁶²

5.1.3 Actividad celular de la FRP

- **Plaquetas**

Las plaquetas contienen en su interior productos bioquímicos, como los factores de crecimiento. Marx (2001)

habla de la combinación de siete factores de crecimiento naturales dentro de un coágulo que actúa como vehículo transportador, siendo el PDGF y el TGF-B los más relacionados con el crecimiento óseo. ⁶⁵

Su activación es fundamental para iniciar y apoyar la hemostasia, debido a la agregación en el sitio de la lesión y la interacción con los mecanismos de la coagulación. ⁶³

- ✓ TGF β -1: (Factor de Crecimiento transformante B). estimula la proliferación de osteoblastos con la misma facilidad, con la que puede causar su inhibición. Constituye el agente más poderoso de la fibrosis entre las citocinas, y es un inductor masivo del colágeno I, fibronectina. Es regulador de la inflamación a través de la inducción de la cicatrización fibrosa. ⁶³
- ✓ PDGFs: (Factor de Crecimiento derivado de Plaquetas) son reguladores para la migración, proliferación y supervivencia de los linajes de células mesenquimatosas. Juega un papel importante en el remodelado tisular, la cicatrización y la patogénesis de la aterosclerosis y enfermedades fibroproliferativas. ⁶³

Las plaquetas en el tubo se acumulan en la parte inferior del coagulo de fibrina, en la unión entre los glóbulos rojos y el coagulo de FRP. Es por ello, que esta porción es de interés clínico, e incluso más eficaz que la parte superior del coagulo de fibrina. ⁶³ Fig.34

La matriz de FRP contiene una malla de glicosaminoglucanos (heparina, ácido hialurónico) que apoyan la migración celular y los procesos cicatrizales. ⁶⁴



Fig. 34 Localización de las Plaquetas en la matriz de FRP. Fuente: Postgrado de Cirugía Bucal UCV.

Las citocinas plaquetarias quedan atrapadas en las mallas de fibrina y en su arquitectura molecular. La citocina IGF-I, se localiza principalmente en el sobrenadante. ^{68,69}

La red de fibrina representa una configuración tridimensional, observándose cadena de glicanos, glicoproteínas estructurales como la fibronectina y citocinas atrapadas en la matriz de fibrina.^{70,71} Estos componentes presentan efectos sinérgicos en la cicatrización como por ejemplo, la fibronectina en la proliferación celular, la guía de migración y la potencia los efectos estimulantes de PDGF-B.⁶³

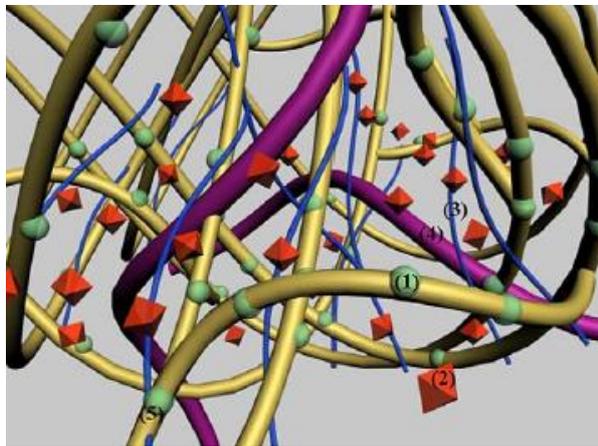


Fig. 35. Configuración tridimensional de la FRP 1.Citocinas, 2. Citocinas de plaqueta en la solución, 3. Cadenas de glicanos, 4. Fibronectina^{63,67}

- **Leucocitos**

Participan en los procesos de proliferación, diferenciación, procesos inmunitarios, en la respuesta a infecciones. Son secretores de VEGF, estimulan la cicatrización ósea, controlan el dolor y las reacciones inflamatorias, produciendo

una barrera anti infecciosa, ⁶⁹ Se activan durante la centrifugación de la FRP. ⁷⁰

- **Citocinas Leucocitarias en el coagulo de FRP**

Intervienen en la capacidad de defensa, constituyendo un nodo de la organización inmune, poseen propiedades quimiotácticas y de neovascularización. ⁶⁸

- ✓ Interleucina 1B (IL-1B): Mediador de la inflamación, estimula los linfocitos T helper.
- ✓ Interleucina 4 (IL-4): Apoya la proliferación y diferenciación de las células B activadas. Interviene como modulador de la inflamación, aumentando la síntesis de colágeno fibrilar por los fibroblastos. Actúa sobre los macrófagos y previene la producción de IL-1B, TNF, al igual que puede actuar sobre las prostaglandinas en respuesta a la activación de las células por endotoxinas bacterianas. ⁶³
- ✓ Interleucina 6 (IL-6): Factor de diferenciación de los linfocitos B y activador de los linfocitos T citotóxicos, estimula la secreción de anticuerpos y en conjunto

con la IL-3 promueve la proliferación de células madres hematopoyéticas in vitro ⁶³

- ✓ Factor de Crecimiento vascular endotelial (VEGF): Promotor de crecimiento vascular. Desempeña un papel directo en la proliferación, migración, especialización y supervivencia de células endoteliales. Pueden iniciar la angiogénesis y dirigir el crecimiento de la red endotelial ⁷⁰
- ✓ Factor de Necrosis Tumoral (TNF-): es una de las primeras citocinas liberadas durante la respuesta inflamatoria a la agresión de la endotoxina bacteriana. Estimula el remodelado de los fibroblastos, la fagocitosis y la citotoxicidad de los neutrofilos ⁶³

5.1.4 Efectos de la FRP en la cicatrización y regeneración de los tejidos.

- **Angiogénesis**

La propiedad angiogénica de la matriz de la FRP se explica por la estructura tridimensional y por la acción simultánea de las citocinas atrapadas en las mallas. Así

como la presencia de factores de crecimiento como son: el factor de crecimiento fibroblástico básico (FGFb), factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF) y factor de crecimiento (PDGF).⁶³

- ✓ Fibrina y células madres: El coágulo de fibrina atrapa las células madres circulantes que llegan a la zona lesionada gracias a la neovascularización inicial. La FRP es usada como matriz de soporte, para la regeneración de defectos óseos.⁶³
- ✓ Fibrina y tejido óseo: la fibrina es una matriz de soporte para los trasplantes de proteínas morfogenéticas óseas (BMP), teniendo propiedades angiogénicas, hemostáticas y osteoconductoras. Considerado como un biomaterial de cicatrización y que permite la regeneración óptima.^{63,68,69}

Así mismo, la rigidez de la matriz influye en la formación de capilares por las células endoteliales en respuesta a FGFb o la estimulación de VEGF.⁶³

- **Acción inmunitaria**

La fibrina y los productos de degradación del fibrinógeno (FDP) estimulan la migración de neutrófilos, la fagocitosis y aumentan la expresión de los receptores CD11c/CD18.

La colonización de la herida por los macrófagos está controlada por la fibronectina a través de las propiedades químicas y físicas de la fibrina y por agentes quimiotácticos atrapados en el entrelazado de sus fibras.⁷¹

- **Recubrimiento de la herida**

La matriz de fibrina guía la cobertura de los tejidos dañados. La FRP, es un biomaterial favorable para el desarrollo de una microvascularización y capaz de orientar a la migración de células epiteliales de su superficie, protegiendo las heridas y acelerando la cicatrización.⁶⁸

5.1.5 Aplicaciones de la FRP

5.1.5.1 Aplicaciones en áreas de la medicina

- En traumatología y cirugía ortopédica, se ha usado en fracturas, artroscopias, desgarramiento del tendón de Aquiles
- En cirugía plástica en Reconstrucciones faciales, acné.
- Ulceras de pie diabéticos
- Cirugías cardíacas, pulmonares y craneales. ⁶³

5.1.5.2 Aplicaciones en Cirugía Bucal y Maxilofacial

- **Alveolos post extracción** tanto en exodoncias simples como complejas⁷² en busca de disminuir el tiempo de espera de la cicatrización, mantenimiento de la altura ósea y control infeccioso e inflamatorio.⁶³

Ballester, publica 100 casos de exodoncias, a los cuales les aplica FRP, obteniendo resultados satisfactorios en un periodo menor a un mes. Así mismo, en el Postgrado de Cirugía Bucal de la UCV, año 2009, se lleva a cabo su uso en

alveolos postextracción de premolares y terceros molares, obteniendo resultados que evidencian su beneficio

- En exodoncias múltiples, para conservar la altura del reborde alveolar. ⁷²
- **Preparación de membranas:** se logra al presionar el coagulo de FRP entre dos gasas embebidas en solución fisiológica estéril. ⁶⁸

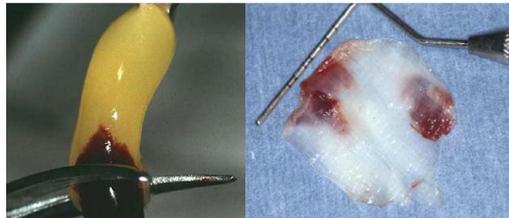


Fig. 36 Preparación de membranas 68

- **Colocación de implantes.** rellenando el defecto inmediatamente luego de haber colocado el o los implantes. ⁷²

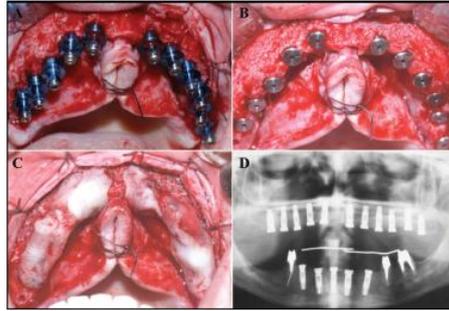


Fig. 37 Colocación De FRP en pacientes con necesidades implantológicas.⁶⁹

- **En cirugías preprotésicas**, para la reconstrucción de rebordes alveolares atróficos.
- **Elevación del seno maxilar y combinación con injertos**,⁷² estudios revelan que el uso de FRP disminuye el tiempo de espera a través de la reducción del tiempo de cicatrización.⁶³

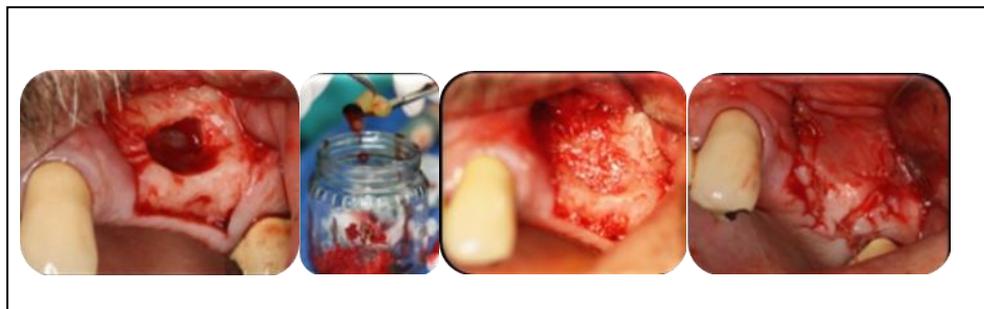


Fig. 38 Elevación del Seno maxilar y Combinación con injertos. Fuente:
Postgrado de cirugía Bucal UCV.

- **Comunicaciones y fistulas bucosinusales.**

- **Defectos óseos** generados por la exodoncia de caninos o terceros molares, en defectos óseos periapicales, luego de una apicectomía y en reconstrucción de grandes defectos óseos post cirugía oncológica.

- **Patologías, en** relleno de cavidades quísticas postquistectomía.

- En injertos óseos en bloque, para rellenar la zona donante, estimulando su regeneración y para cubrir y ayudar a remodelar el bloque a utilizar, compactándose las zonas limítrofes del injerto, evitando así los escalones óseos.⁷³

- Posterior al reposicionamiento de fracturas, en cirugía ortognática.

- En trasplantes dentarios⁶³

- **En pacientes bajo terapia con bifosfonatos.**

En el año 2006, Torres y cols. , realizaron un estudio donde se aplicó FRP en calotas de conejos osteoporóticos, se eliminó la capa más superficial de la cortical, un grupo se relleno con bio-oss y FRP y el otro lado solo con FRP, el grupo control, en un lado se colocó Bio-oss y en el otro ningún tipo de material, observándose escasa neoformación ósea en el sitio que no recibió ningún material, en el lado que se colocó bio-oss se observó neoformación ósea con lagunas vacías de osteocitos.⁷⁴

En el sitio donde se colocó FRP y bio-oss con FRP, se evidenció hueso neoformado con actividad osteoblástica y mayor grado de regeneración ósea respectivamente. El efecto de la FRP se prolonga por 5 días, teniendo actividad acelerada hasta las 4 semanas y teniendo ralentización a las 8 semanas, se evidenció que la FRP provee beneficios de regeneración ósea y mejora la osteoconducción de los injertos.⁷⁴

En junio de 2010, Bocanegra y cols, estudiaron 38 pacientes con ONM asociada a bifosfonatos, de los cuales en ocho pacientes se les colocó concentrado autólogo de plaquetas, enriquecido con factores de crecimiento con el sistema SmartPREP 2 de Harvest®, evidenciándose cicatrización, regeneración y el posoperatorio mejoró notablemente.⁷⁴

En febrero 2011, el Departamento de Fisiopatología Clínica, en Italia publicó un protocolo para la exodoncia de dientes en pacientes bajo terapia con bifosfonatos endovenosos, (64 pacientes), donde la curación fue estimulada con plasma autólogo rico en factores de crecimiento, posterior a los controles se evidenció curación normal del hueso alveolar; sin erosión ósea cortical o alteración estructural de hueso trabecular, mucosa intacta y sin signos adicionales de la inflamación, observándose por tanto eficacia del uso del concentrado plaquetario.⁷⁵

III OBJETIVOS.

OBJETIVO GENERAL

- Analizar los efectos del uso de Fibrina Rica en Plaquetas (FRP) en la cicatrización posterior a procedimientos de cirugía bucal de emergencia en pacientes en riesgo y con Osteonecrosis Maxilar inducida por bifosfonatos durante el periodo Agosto 2009-Marzo 2011.

OBJETIVOS ESPECIFICOS.

- Establecer epidemiológicamente el género, raza, edad, de los pacientes bajo medicación con bifosfonato que asistieron al Postgrado de Cirugía Bucal y al Servicio de Cirugía Bucal del Hospital Ortopédico Infantil.
- Conocer según la muestra, el tipo de bifosfonato administrado, vía, dosis y tiempo de administración.
- Detectar el número de exodoncias realizadas y su localización.
- Estudiar el número de casos de ONM y su tratamiento a lo largo del tiempo.
- Describir clínicamente la cicatrización y sus características con el uso de FRP post extracciones

dentarias en pacientes con riesgo de ONM asociada a bifosfonatos.

- Evaluar clínicamente la cicatrización y sus características con el uso de FRP en pacientes con ONM asociada a bifosfonatos.
- Correlacionar los valores de CTx con el proceso de cicatrización a lo largo del tiempo.
- Relacionar los valores de CTX con el riesgo de osteonecrosis maxilar

IV. METODOLOGIA.

1. Lugar de la Investigación.

Esta investigación fue realizada en las instalaciones del Postgrado de Cirugía Bucal de la Universidad Central de Venezuela y en el Servicio de Cirugía Bucal Del Hospital Ortopédico infantil.

Los test de CTX fueron realizados en el Laboratorio Clínico de Hormonas a cargo de la Lic. Nancy Suarez.

2. Selección de la Población y Tamaño de la Muestra de estudio

La población de esta investigación está constituida por 40 pacientes masculinos y femeninos que acudieron al Postgrado de Cirugía Bucal de la UCV y al Servicio de Cirugía Bucal del Hospital Ortopédico Infantil entre Agosto 2009 y Marzo 2011 bajo terapia con bisfosfonato por vía oral por tiempo prolongado; y aquellos pacientes bajo terapia con bisfosfonato vía endovenosa por más de 9 meses continuos.

Además se seleccionaron los pacientes que presentaron diagnóstico de osteonecrosis maxilar inducida por bisfosfonato.

Los pacientes que participaron en la investigación firmaron un consentimiento informado aceptando las condiciones de dicha investigación.

La procedencia de estos pacientes fué de los Servicios de Oncología, Hematología y Ginecología del Hospital Universitario de Caracas, del hospital Oncológico Luis Razetti, estudiantes de pregrado y postgrado de la Facultad de Odontología de la UCV y de los servicios de Odontología del Hospital Ortopédico Infantil.

Los pacientes tenían edades comprendidas entre 43 y 83 años de edad. Para la selección de la muestra se tomaron en cuenta los siguientes criterios de inclusión y exclusión.

2.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

- ✓ Pacientes con necesidades quirúrgicas bucales de emergencia, que se encuentren con terapia actual o previa con bisfosfonato por vía oral por tiempo prolongado

- ✓ Pacientes con necesidades quirúrgicas bucales de emergencia, que se encuentren actualmente o que hayan estado bajo terapia con bisfosfonato por vía endovenosa por más de 9 meses.
- ✓ Pacientes que tengan diagnóstico de osteonecrosis maxilar inducida por bisfosfonato.
- ✓ Pacientes que no estén bajo tratamiento de radioterapia en los maxilares
- ✓ Pacientes que estuvieron dispuestos a someterse al procedimiento y que firmaron el consentimiento informado.

2.2 CRITERIOS DE EXCLUSION:

- ✓ Pacientes que no estén o no hayan estado bajo tratamiento con Bifosfonatos.
- ✓ Pacientes que no ameriten extracciones dentarias o procedimientos quirúrgicos de emergencia.
- ✓ Pacientes bajo tratamiento de radioterapia de los maxilares
- ✓ Pacientes que rechacen someterse al procedimiento.
- ✓ Pacientes que se negaron a firmar el consentimiento informado

3. Diseño de la Investigación

El diseño de esta investigación será experimental, prospectivo, cualitativo y cuantitativo, ya que se desea evaluar la cicatrización y regeneración de los tejidos, una vez aplicado la FRP y la relación con el riesgo de presentación y la presencia de ONM inducida por Bifosfonato.

4. Análisis Estadístico

Se aplicaran las pruebas respectivas para estudios de variables continuas. La recogida de información se realizó de forma prospectiva, mediante la entrevista y exploración clínica previa a la realización de pruebas complementarias y revisión de sus historias médicas.

Los datos fueron incluidos en una hoja de cálculo Microsoft Excel[®] que contenía las siguientes variables: genero, edad, raza, patología asociada, tipo de bisfosfonato, vía de administración, dosis, tiempo, período de descanso del bisfosfonato, valores de CTX, diagnostico de ONM y estadio, presencia de fístulas, realización de biopsia y antibiogramas, localización y números de exodoncias realizadas.

Dichos datos, fueron importados al programa estadístico SPSS[®] (Statistical Packaged for the Social Sciences) versión 16 para Mac OS X.

Los datos obtenidos se registraron mediante cuadros y gráficos relacionados con las variables. El análisis de los mismos se llevó a cabo a través de cifras absolutas y relativas. Además, al analizar los resultados, se utilizaron medidas de tendencia central, frecuencias, promedios y porcentaje, pruebas de sensibilidad y especificidad

Para el análisis de las variables clínicas se hizo uso del Análisis de Regresión Logístico, además se utilizó tablas de contingencias con un nivel de significancia $p < 0,05$. Para calcular la relación de las variables clínicas en función al tiempo.

5. METODOLOGIA.

La muestra seleccionada se clasificó en los siguientes grupos:

Grupo A: pacientes con terapia de bisfosfonatos oral por tiempo prolongado, los cuales fueron 28 pacientes.

Grupo A1: Pacientes con terapia prolongada de bifosfonato por vía oral, sin osteonecrosis de los maxilares, 26 pacientes.

Grupo A2: Pacientes con terapia prolongada de bifosfonato por vía oral, con osteonecrosis de los maxilares, 2 pacientes.

Grupo B: Pacientes con terapia de bisfosfonatos endovenoso, los cuales fueron 12 pacientes

Grupo B1: Pacientes con más de 9 meses continuos con terapia con Bifosfonato vía endovenosa, sin osteonecrosis de los maxilares, los cuales fueron 8 pacientes

Grupo B2: Pacientes con diagnóstico de osteonecrosis maxilar inducido por bifosfonato., los cuales fueron 4 pacientes

Se diseñó una microhistoria como instrumento de recolección de datos en donde se registró: Edad, género, patología asociada, tipo de bifosfonato, vía de administración, dosis, tiempo con la terapia, antecedentes de cirugías bucales, antecedentes de diagnóstico de osteonecrosis maxilar inducida por bisfosfonato y valor de CTX. (Anexo 1)

5.1 Intervención Propuesta.

Se les realizo las exodoncias a los pacientes bajo terapia prolongada con Bifosfonatos que asistieron al Postgrado de Cirugía Bucal de la Facultad de Odontología de la UCV y al servicio de Cirugía Bucal del Hospital Ortopédico Infantil. Estas se realizaran por el mismo operador.

Tras establecer el diagnóstico de ONM y valorar sus características clínicas, como el tamaño, localización, inflamación de los tejidos adyacentes, supuración y existencia o no de dolor, se realizo tratamiento conservador, que incluía enjuagues con clorhexidina al 0,12%, analgésicos y antibióticos y posteriormente la realización de desbridamiento, Curetaje y remoción de los secuestros de hueso necrótico que perforan la mucosa que los cubre y favorecen la aparición de erosiones por el roce continuo.

1era fase: (Preoperatorio).

A todos los pacientes que participaron en nuestro estudio, se les realizó historia clínica. En la misma, se efectuó un especial énfasis en aquellos factores de riesgo, enfermedades y medicación que pudiera tener influencia sobre

el metabolismo mineral óseo. Se consulto con su médico tratante, para comprobar su diagnóstico primario

Se Diseñó una microhistoria donde se vaciaron los datos del paciente (Anexo 1). Todos los pacientes del estudio fueron sometidos a radiografías panorámicas para estudio y control de las lesiones en boca. Así mismo, se indico la toma de radiografías periapicales y en caso de ser necesario, tomografía axial computarizada.

En sangre se les valoraba la serie roja, blanca, plaquetaria, la velocidad de sedimentación y un estudio básico de coagulación. Se les indico, urea, creatinina, glicemia, fosfatasa alcalina, calcio y fosforo.

A dichos pacientes se les indico Test c- telopeptido (CTX) previo a la intervención quirúrgica, en el Laboratorio Clínico de Hormonas en San Bernardino, la cual se realizo en horario matutino y posterior a un ayuno prolongado de 12 horas, así como previa interconsulta con el médico tratante para evaluar la posibilidad de suspensión de la terapia.

Así mismo se les indico antibioticoterapia 3 días previo a la intervención quirúrgica con Amoxicilina/Acido clavulanico,

875 mg/125 mg cada 12 horas, manteniendo dicha terapia por 15 días, a los pacientes alérgicos a la Penicilina se les administró Cindamicina de 300 mg cada 6 horas por 10 días y enjuagues con clorhexidina al 0,12%.

En caso de los pacientes con ONM, donde se observo exudado, se realizo toma de cultivo y antibiograma, para facilitar la terapéutica antibiótica. Así mismo, se realizo toma de fotografías intra y extrabucales.

Por último, se les daban consejos de higiene y hábitos saludables, se les pautaban enjuagues diarios con clorhexidina al 0,12% combinados con solución fisiológica. También se les explicaba en qué consistía su patología de ONM si la presentaban, y las recomendaciones a seguir para el tratamiento dental, periodontal o protésico que precisaban

2da Fase:

Las intervenciones quirúrgicas fueron realizadas bajo anestesia local sin vasoconstrictor, los Procedimientos quirúrgicos se realizaran lo menos traumático posible,

evitando la elevación del periostio y la realización de osteotomía.

Una vez realizadas las exodoncias, se les colocara FRP, el cual fue preparado con una muestra de sangre de 10 ml proveniente del paciente. Dicha muestra se colocó en una centrifuga a 3000 Rpm por 10 min.

Posteriormente la FRP obtenida, fue colocados en los alveolos post extracción o en las zonas óseas expuestas. Una vez colocado la FRP, se realizo la síntesis de los tejidos con Catgut crómico 3-0, realizando sutura en "X", para mantener la FRP dentro del alveolo.

En el caso del abordaje quirúrgico de ONM inducida por Bifosfonatos igualmente se realizo bajo anestesia sin vasoconstrictor, y tras incisión mucosa y despegamiento mucoperióstico, se realizó la remoción del tejido necrótico con abundante irrigación hasta llegar a hueso viable, se colocó FRP y la síntesis de los tejidos se realizo con Seda Negra 3-0, manteniéndola por 14 días aproximadamente. Como terapia analgésica se indico Acetaminofen de 650 mg, mientras persista el dolor.

3era fase.

Se realizaron evaluaciones clínicas progresivas, estas fueron realizadas por tres evaluadores residentes del postgrado de Cirugía Bucal de la UCV calibrados, previo a las evaluaciones, para estandarizar los criterios de evaluación, estos evaluaron las características clínicas de los alveolos y zonas intervenidas, usando un instrumento de evaluación diseñado para esta actividad en todas las evaluaciones.

- ✓ Controles postoperatorios a los 2 días, 1 semana, 15 días, 1 mes y 3 meses,
- ✓ Control Radiográfico al mes y a los 3 meses.
- ✓ Toma de Fotografías intrabucales.

6. Definición de las variables:

Las variables fueron definidas en base al procedimiento clínico a realizar. En este caso las extracciones dentales simples y el abordaje quirúrgico de la ONM asociada a bifosfonatos. La mayoría de estas variables fueron dirigidas a

la evaluación de la cicatrización y la regeneración ósea con el uso de FRP. (Anexo 2 y 3)

Todos los pacientes fueron intervenidos por un mismo operador, utilizando el mismo protocolo quirúrgico explicado anteriormente.

Las variables clínicas evaluadas fueron:

- Rubor.
- Aumento de Volumen
- Presencia del coagulo.
- Acercamiento de los bordes de la herida.
- Cierre de la herida.

Dichas variables son inherentes a procesos cicatrízales por lo que se hace indispensable el estudio de las mismas, para esto se construyo una tabla de valores deseables en base a los patrones de cicatrización alveolar expresados en la literatura ², para usar de referencia con las respuestas obtenidas de los evaluadores.

A pesar de ser variables cualitativas al asignarles condiciones como Si o NO, las convertimos en variables cuantitativas logrando así expresar de manera clara y contundente, lo observado con el uso de FRP en un periodo de tiempo a través de la visión de tres evaluadores.

Las respuestas de los evaluadores fueron lo suficientemente similares para establecer un solo patrón de respuesta, es decir, el porcentaje de diferencia de respuesta entre evaluadores fue estadísticamente no significativo.

Se construyó una tabla de valores deseables para así comparar la respuesta de los evaluadores. ²

Valores Asignados	Calificación
1	Si
2	No

Características clínicas a estudiar	2 días	7 días	15 días	30 días	90 días
Acercamiento de los bordes de la herida	1	1	1	1	1
Aumento de Volumen	1	2	2	2	2
Cierre de la herida	2	2	2	1	1
Rubor	1	2	2	2	2
Presencia de Coagulo	1	1	2	2	2

Fig. 39 Valores ideales en la evaluación clínica para cada pregunta en función al tiempo

7. PROCEDIMIENTOS PARA LA RECOLECCION DE DATOS:

Se diseño un instrumento de recolección de datos clínicos y radiográficos para evaluar las siguientes características:

- ✓ Los pacientes serán evaluados clínicamente a las 48 horas, a la semana, a los 15 días, al mes, y a los 3 meses de intervenidos quirúrgicamente.
- ✓ Los pacientes se evaluaron radiográficamente con Radiografía panorámica al mes y a los 3 meses de operados. Pero dichos valores solo se usaron para el

diagnostico y control de la regeneración, no se tomo en cuenta como variables.

Estos datos fueron recopilados para su organización, comparación, cuantificación e interpretación y con ellas generar conclusiones. (Anexo 2 y 3)

8. PROCEDIMIENTOS PARA GARANTIZAR ASPECTOS ÉTICOS EN LAS INVESTIGACIONES CON SUJETOS HUMANOS:

Se diseñó un Consentimiento informado que contiene:
(Anexo 4)

- ✓ Los riesgos a que están sometidos los Pacientes por estar bajo Tratamiento con Bifosfonatos.
- ✓ Descripción precisa, detallada y con palabras sencillas del propósito del procedimiento, objetivos, duración del estudio y alternativas posibles de tratamiento aplicado al estudio.
- ✓ Confidencialidad, Lista de drogas, herramientas, materiales y procedimientos a utilizar y realizar.
- ✓ Se señalaron todos los datos del Odontólogo tratante al igual que se registraron los datos del paciente.

- ✓ Fue tomada la firma de un testigo, para garantizar la autenticidad del documento.
- ✓ Se explico al paciente que el hecho de entrar en la investigación no representaba ningún costo adicional
- ✓ Se explico todo lo referente a las posibles indemnizaciones establecidas en el protocolo.

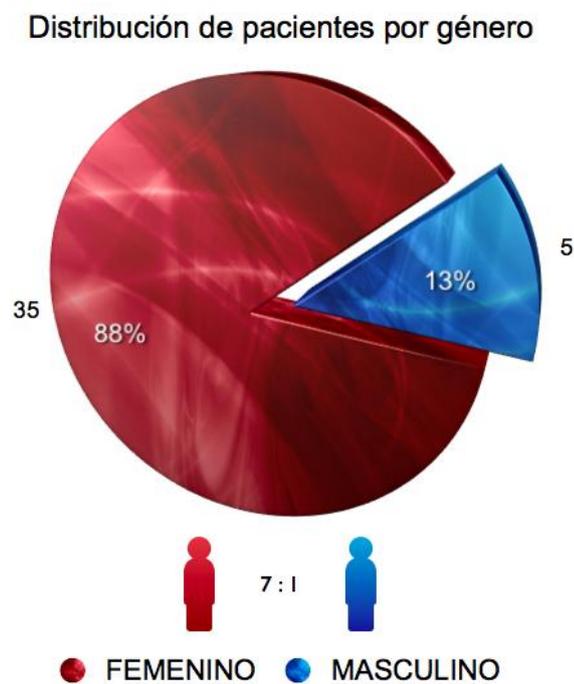
Este consentimiento, fue revisado y aprobado por el Comité de Bioética de la Facultad de Odontología de la UCV.

V.- Análisis de los Resultados

1.- Distribución por Género

El total de pacientes incluidos en esta investigación fue de 40, dentro de los cuales el 87% (35/40) fueron del género femenino y el 13% (5/39) del masculino

Grafico nº 1. Distribución de pacientes por género

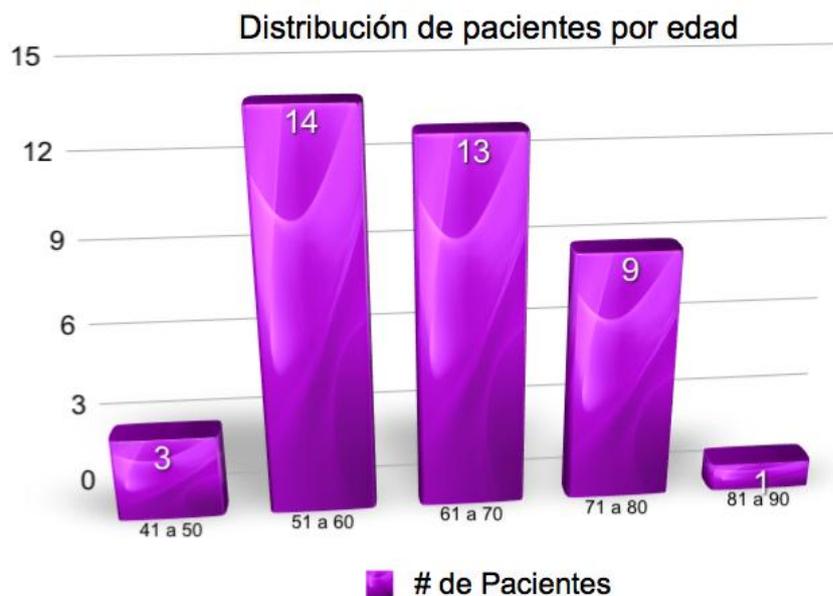


Fuente: Propia

2.- Distribución por Edad

Los pacientes presentaban edades comprendidas entre 43 y 83 años con una media de 63 años \pm 9,66, en donde el mayor número de personas se encontraban en el rango de 51 a 60 años. 35% (14/40) Encontramos que el 8% (3/40) pertenecen a los pacientes de edades comprendidas entre 43 y 50 años, el 33% (13/40) entre 61 y 70 años, el 23 % (9/40) entre 71 y 80 años, el 3% (1/40) entre 81 y 90 años.

Grafico nº 2. Distribución de pacientes por edad

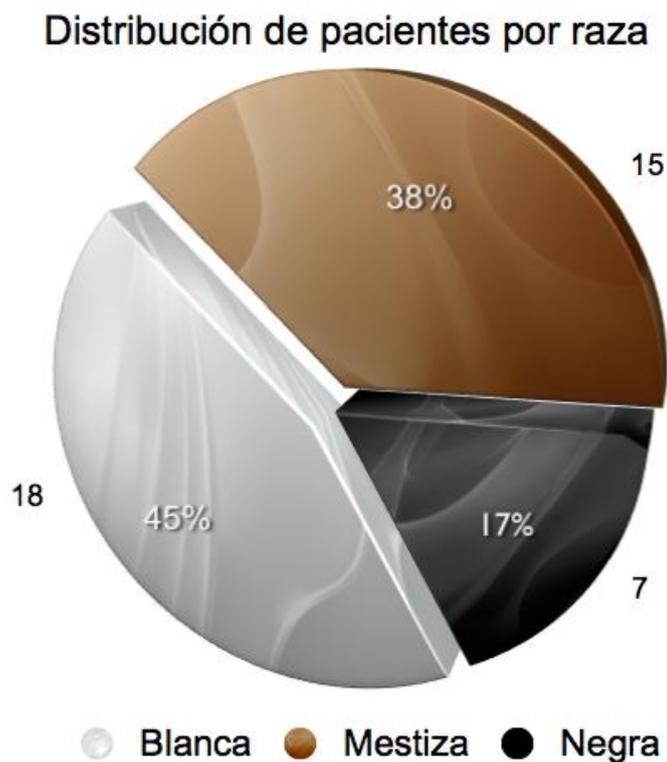


Fuente: Propia

3.- Distribución por Raza

De los 40 pacientes, el 45% (18/40) son de raza blanca, 38% (15/40) son de raza mestiza y el 17% (7/40) pertenecen a la raza negra.

Grafico nº 3. Distribución de pacientes por Raza



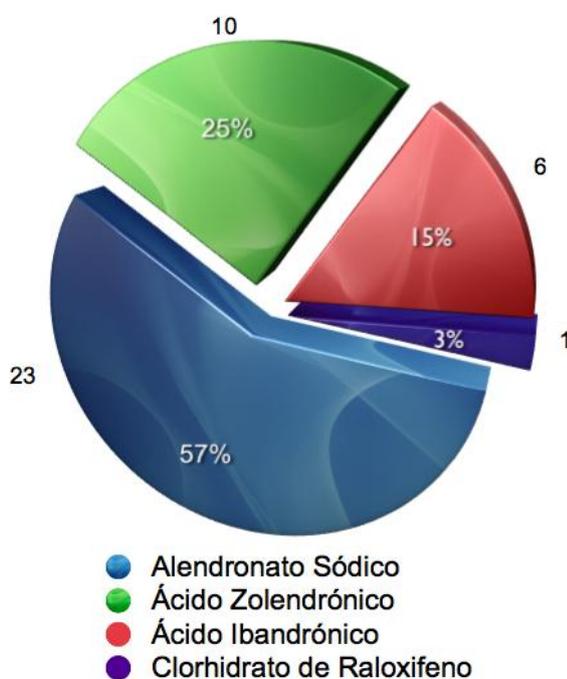
Fuente: Propia

4.- Distribución por Tipo de Bisfosfonato

En cuanto al tipo de bisfosfonato, el alendronato sódico (AL) fué quien presentó mayor proporción con un 56% (23/40) de pacientes que lo tomaban, seguido del ácido zolendrónico con 26% (10/40), el ibandronato con 15% (6/40) y el clorhidrato de raloxifeno con 3% (1/40).

Grafico nº 4. Distribución de pacientes por tipo de bisfosfonato

Distribución de pacientes por tipo de bifosfonato



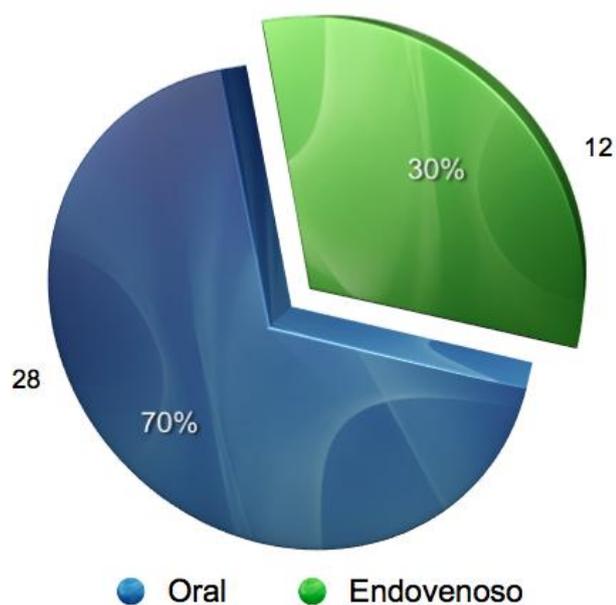
Fuente: Propia

5.- Distribución por Vía de Administración

En relación a la vía de administración del bisfosfonato, se puede observar que del total de 40 pacientes que tomaban bisfosfonato el 69% (28/40) lo tomaban por vía oral, mientras que el 31% (12/40) fue por vía endovenosa.

Grafico nº 5. Distribución por Vía de Administración

Distribución de pacientes por vía de administración



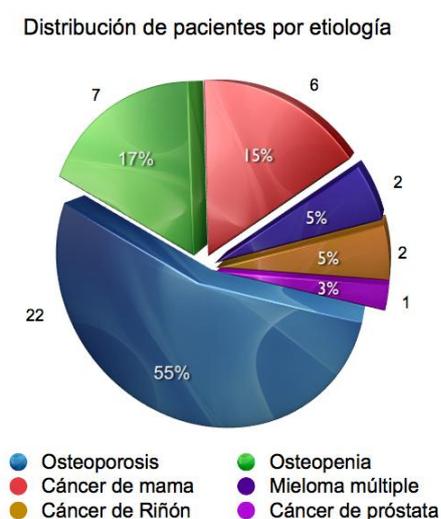
Fuente: Propia

6.- Distribución por Patología asociada a Bisfosfonato Vía Oral y Endovenosa

Según la patología asociada, teniendo un total de 40 pacientes, de los pacientes que se encontraban en terapia con bisfosfonatos por vía oral, la osteoporosis fue la que presentó mayor proporción con 55% (22/40) y la osteopenia 17% (7/40).

Con respecto a los pacientes bajo terapia con bifosfonatos endovenosos, el 15% (6/40) presentaban cáncer de mama, el 5% (2/40) mieloma múltiple, el 5% (2/40) cáncer de riñón y el 3% (1/40) cáncer de próstata.

Grafico n° 6. Distribución de pacientes por patología asociada

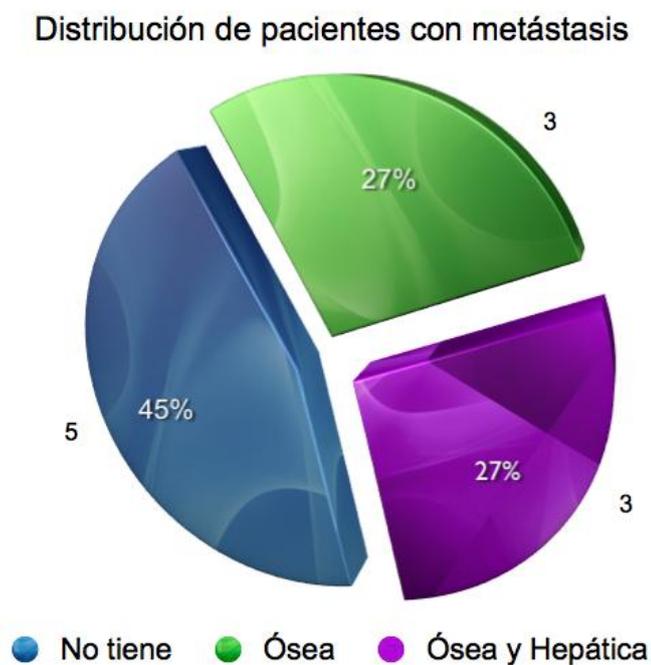


Fuente Propia

7. Presentación de Metástasis en los Pacientes con Cáncer.

De los 11 pacientes que presentaban cáncer, el 46% (5/11) no presento metástasis, el 27% (3/11) presento metástasis ósea y el 27% (3/11) presento metástasis tanto ósea como hepática.

Grafico n° 7. Presentación de Metástasis en los Pacientes con Cáncer.



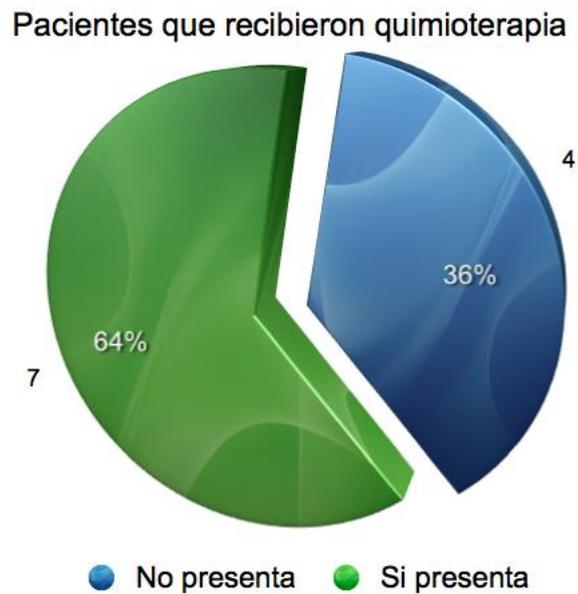
Fuente: Propia.

8. Pacientes que recibieron quimioterapia.

De los 11 pacientes con diagnóstico de Cáncer, el 64% (7/11) tenían antecedente de quimioterapéuticos y el 36% (4/11) no recibió terapia con quimioterapéuticos.

Los fármacos más frecuentes eran: bevacizumab, ciclofosfamida, carboplatino, paclitaxel y vincristina.

Grafico N 8. Pacientes que recibieron quimioterapia



Fuente Propia.

9.- Tiempo de administración del bifosfonato

En cuanto al tiempo promedio de administración del bifosfonato, en los pacientes con administración VO el tiempo promedio fue de 53,3 meses (4,4 años), con respecto a los de administración endovenosa el tiempo promedio fue de 17,6 meses, correspondiente a 17,6 ciclos de administración parenteral.

Grafico nº 9. Tiempo de Administración del Bifosfonato



Fuente: Propia

10. Suspensión de la terapia del Bifosfonato

De los 40 pacientes, el 15% (6/40) no suspendió la medicación con el bifosfonato, el 23% (9/40) suspendió el medicamento 3 meses previos a la intervención quirúrgica, el 18% (7/40) lo suspendió 1 año, el 15% (6/40) lo suspendió 2 meses previos, el 15% (6/40) lo suspendió 5 meses, y el 5% (2/40) lo suspendió por 1 mes y 4 meses, y el 3% (1/40) lo suspendió, 6 meses y 7 meses antes de la intervención quirúrgica.

Grafico n 10. Suspensión de la terapia del Bifosfonato

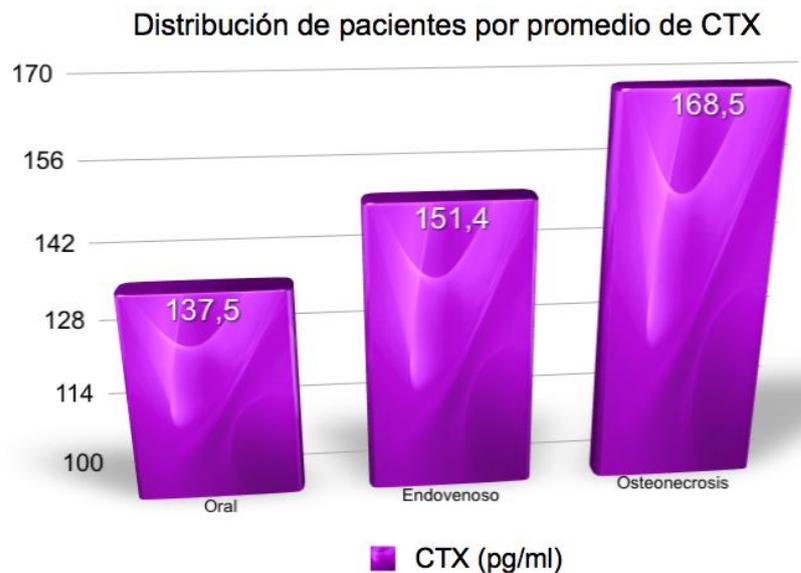


Fuente Propia.

11.- Valores de CTX

En cuanto a los valores de CTX, observamos que en los pacientes bajo administración VO, (28/40) el promedio de CTX fue de 135,7 con una desviación \pm de 84, con respecto a los pacientes bajo administración de Bfs via endovenosa (6/40) el promedio de CTx es de 151,4 con una desviación \pm de 81,22, con respecto a los valores de CTX en los pacientes con ONM (6/40) el valor fue de 168,5 con una desviación \pm de 83,02.

Grafico n 11. Valores de CTX

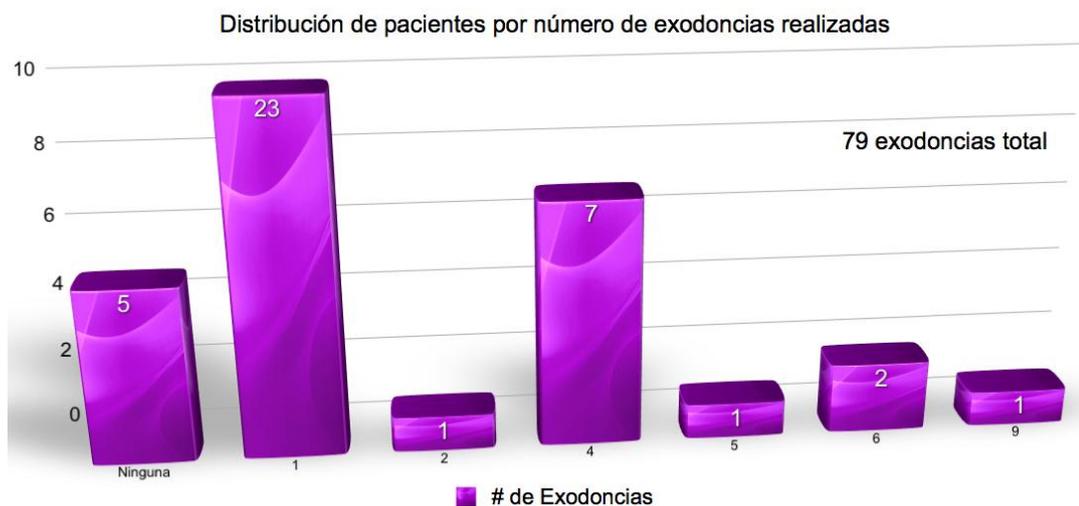


Fuente: Propia

12.- Número de exodoncias realizadas.

De los 40 pacientes de muestra, se les realizaron 79 exodoncias, en el 13% (5/40) pacientes no se les realizo ninguna exodoncia (pacientes con diagnostico de ONM), al 58% (23 /40) pacientes solo se les realizo 1 exodoncia, al 18% (7/40) se les realizo 4 exodoncias, al 5% (2/40) se les realizo 6 exodoncias, al 3% (1/40) paciente se les realizo 2 exodoncias, 5 exodoncias y 9 exodoncias respectivamente.

Grafico n 13. Número de exodoncias realizadas.



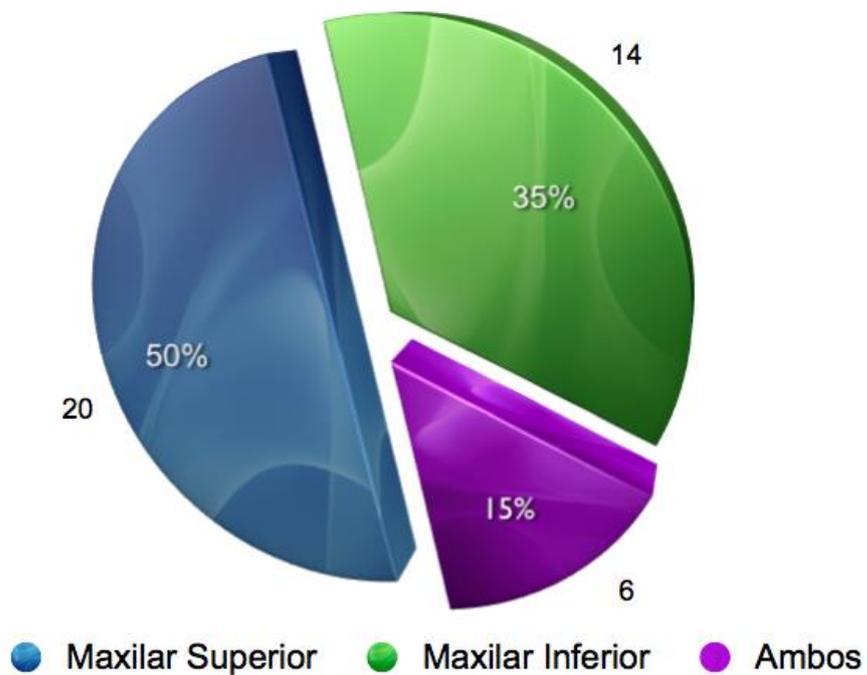
Fuente Propia

13.- Localización de las exodoncias.

De las 79 exodoncias realizadas, el 50% (20/40) se localizaron en el maxilar, el 35% (14/40) se localizaron en la mandíbula y el 15% (6/40) se localizaron en ambos maxilares.

Grafico n 14. Localización de exodoncias realizadas

Distribución de pacientes por localización de exodoncias



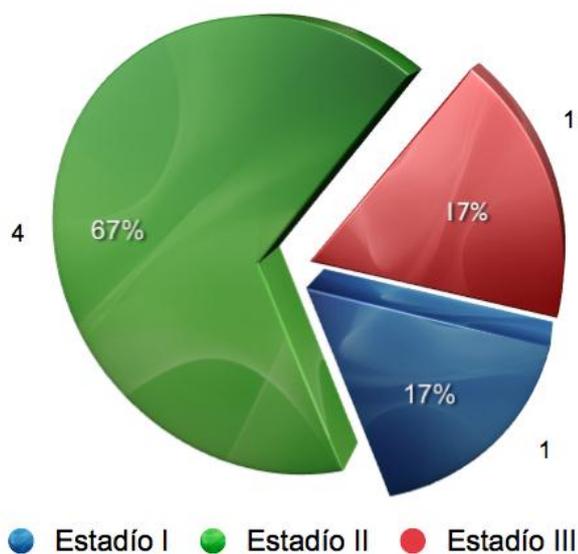
Fuente Propia

14.- Distribución de pacientes con ONM inducida por Bifosfonatos según el Estadio

Los pacientes que presentaron ONM fueron 6, de los cuales el 66,7 % (4/6) tenían Osteonecrosis de los maxilares asociada a los Bifosfonatos Estadio II, el 16,7 % (1/6) presentó Estadio I y 16,7 % (1/6) presentó Estadio III

Grafico n°15 Distribución de pacientes con ONM según el Estadio

Distribución de pacientes con ONM según el estadio

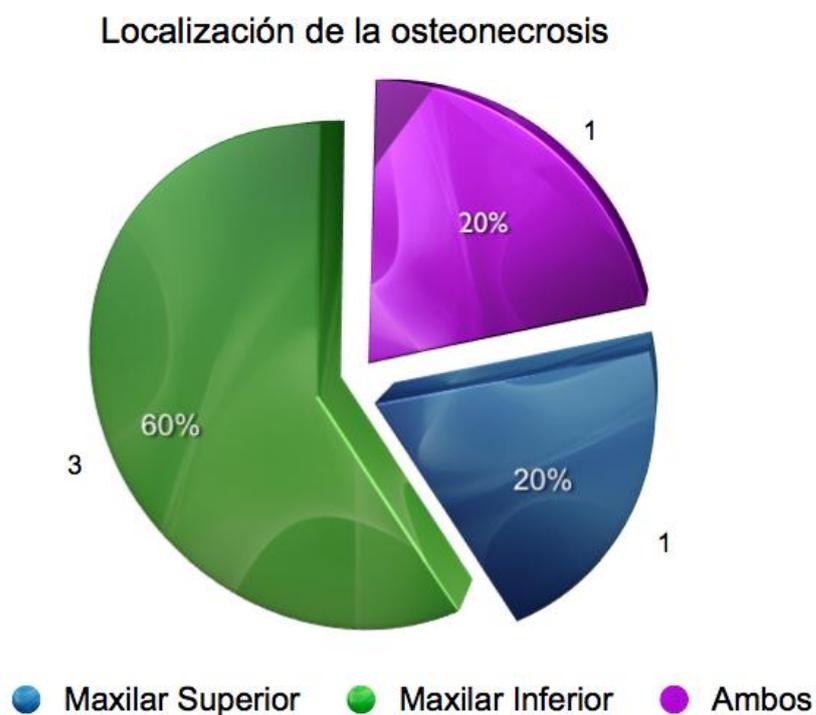


Fuente: Propia

15.- Localización de la ONM

En cuanto a la localización de la ONM asociada a bifosfonatos, el 50% (3/6) se localizó en la mandíbula, (2/6) se localizo en ambos maxilares y (1/6) se localizo en el maxilar.

Grafico N° 16. Localización de la ONM



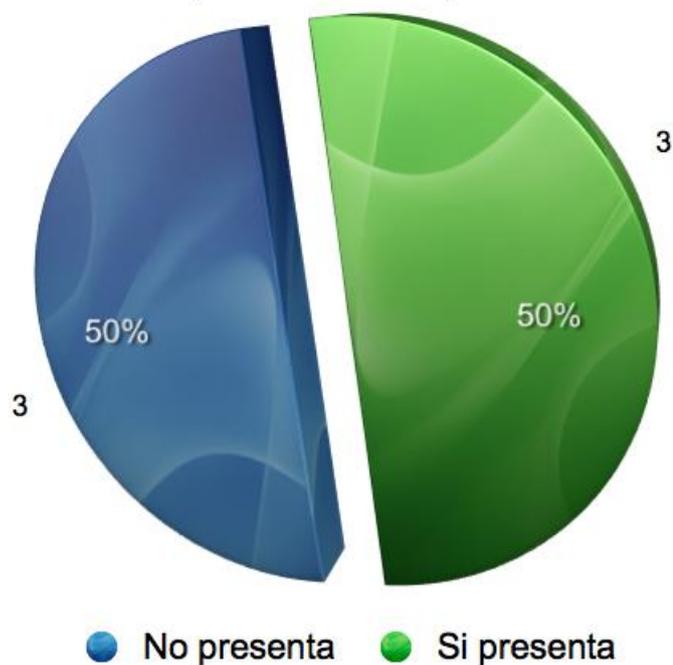
Fuente: Propia

16. Presencia de Fistulas

De los 6 pacientes con ONM, el 50% (3/6) no presentó procesos fistulosos, y el 50% (3/6) presentaron procesos fistulosos.

Grafico N° 16. Presencia de Fistulas

Distribución de pacientes con presencia fístula



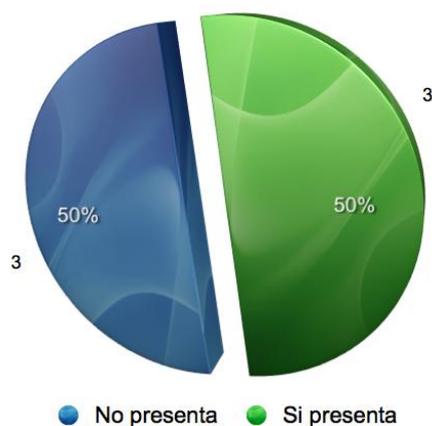
Fuente Propia.

17. Realización de Antibiograma.

De los 6 pacientes con ONM, el 50% (3/6) no se les realizó antibiograma, y el 50% (3/6) ameritó la realización de antibiograma.

Grafico N° 18. Realización de Antibiograma

Distribución de pacientes con antibiograma



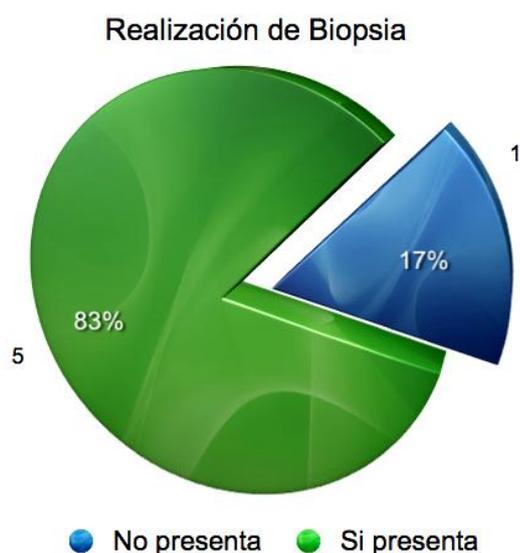
Fuente Propia.

Las bacterias predominantes fueron: Streptococos Viridans, Streptococos mutans, estafilococo Coagulasa, Haemophilus influenzae, y en todos los pacientes se evidenció negativo para hongos.

18. Realización de Biopsia.

De los 6 pacientes con ONM, el 83% (5/6) se les realizó biopsia, y solo el 13% (1/6) no ameritó la realización de biopsia.

Grafico N° 11. Realización de Biopsia.



Fuente Propia.

Al examen histopatológico se evidencio epitelio de superficie y áreas de inflamación crónica, trabeculas de tejido óseo no vital, rodeados de áreas de necrosis y predominio de elementos inflamatorios

19. Distribución de pacientes según valores de CTX y su cicatrización en función al tiempo.

De 40 pacientes, el 33% (13/40) Presentaron valores de alto Riesgo de ONM asociada a bifosfonatos, el 39% (16/40) presento valores de riesgo moderado y el 28%(11/40) presentó valores de bajo riesgo

De los 13 pacientes que se encontraban entre pacientes de alto Riesgo, el promedio del valor de CTX fue de 69,85 con una desviación $\pm 27,81$, con respecto a los 16 pacientes de riesgo moderado el promedio de CTX fue de 124,75 con una desviación $\pm 16,62$, y entre los pacientes de bajo riesgo, el promedio de CTX fue de 248,64 con una desviación $\pm 76,36$.

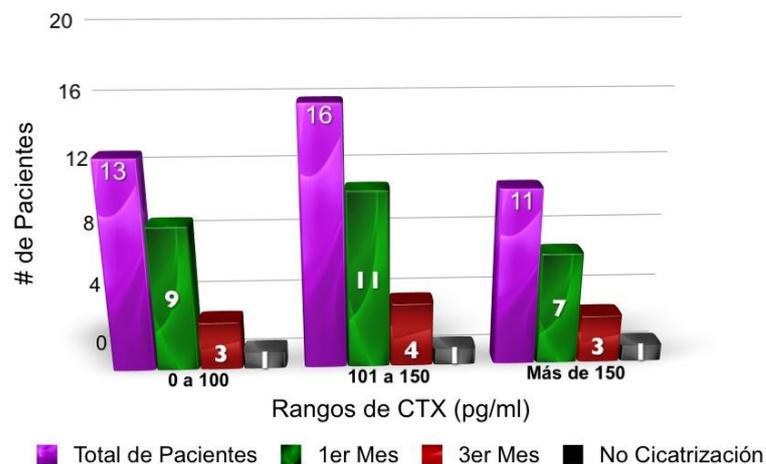
De los (13/40) pacientes que presentaron valores de alto Riesgo, en 9 de los pacientes se evidenció cicatrización al mes, presentando cierre completo de la herida, 3 pacientes, presentaron cicatrización a los 3 meses de intervenidos quirúrgicamente y solo 1 paciente no cicatrizó ya que presentaba diagnóstico de ONM inducida por Bifosfonatos.

De los (16/40) pacientes con riesgo moderado, en 11 pacientes se evidenció cierre de la herida al mes, en 4 se evidencio cierre completo de la herida a los 3 meses y solo 1 paciente no cicatrizó ya que presentaba diagnóstico de ONM.

Así mismo, el 28%(11/40) presento valores de bajo riesgo, de los cuales, 7 pacientes cicatrizaron al mes ,3 cicatrizaron a los 3 meses y 1 de los pacientes no presento cicatrización.

Grafico n° 19. Distribución de pacientes según valores de CTX y su cicatrización en función al tiempo

Distribución de pacientes según valores de CTX y su cicatrización en función al tiempo

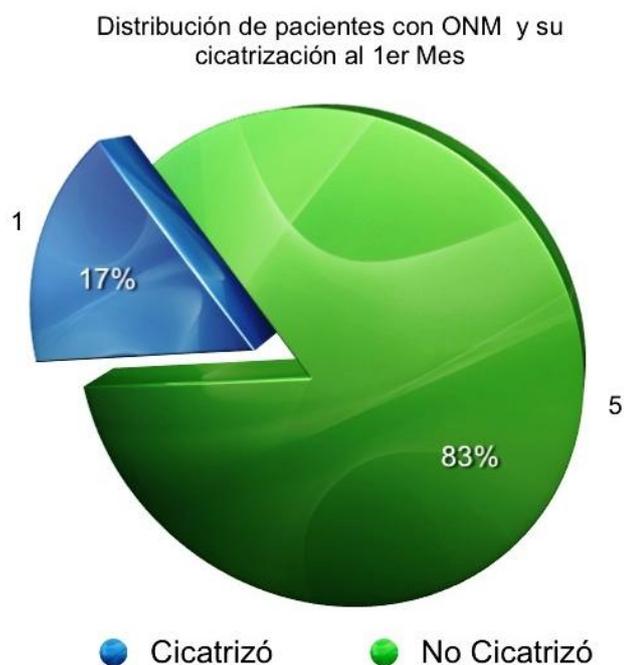


Fuente Propia

20 Distribución de pacientes con Osteonecrosis Maxilar Inducida por Bifosfonatos y su cicatrización al 1er mes.

De los 6 pacientes con diagnóstico de ONM, intervenidos quirúrgicamente, el 17% (1/6), presentó cierre completo de la herida, teniendo cicatrización, y el 83% (5/6) no cicatrizó al mes de ser intervenido quirúrgicamente.

Grafico n° 20 Distribución de pacientes con ONM Inducida por Bifosfonatos y su cicatrización al 1er mes

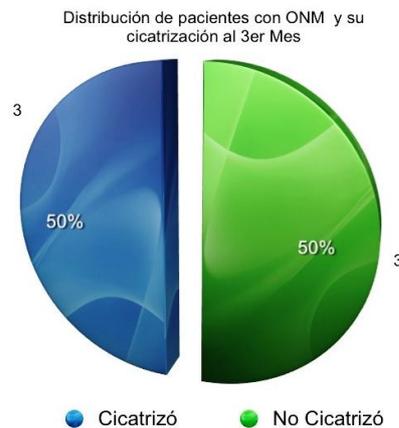


Fuente Propia

21 Distribución de pacientes con Osteonecrosis Maxilar Inducida por Bifosfonatos y su cicatrización al 3er mes.

De los 6 pacientes con diagnóstico de ONM, intervenidos quirúrgicamente, el 50% (3/6), cicatrizó a los 3 meses de intervenidos, y el 50% (3/6) no cicatrizó a los 3 meses de ser intervenido quirúrgicamente.

Grafico n° 22 Distribución de pacientes con ONM Inducida por Bifosfonatos y su cicatrización al 3er mes



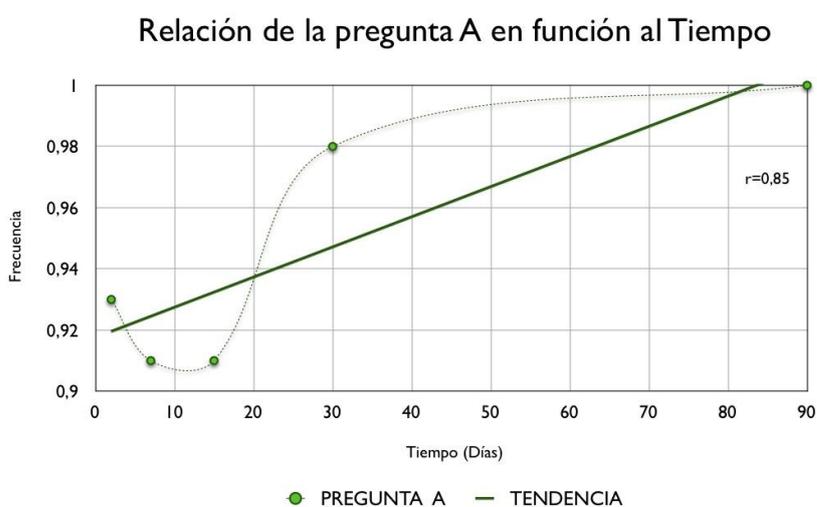
Fuente Propia

A pesar que el 50% (3/6) de los pacientes no presentó cierre completo de la herida, La situación actual de estos pacientes es: asintomática, con hueso expuesto sin signos de infección, encontrándose en estadio I

22. Acercamiento de los Bordes de la herida en función del tiempo.

Existe una relación directamente proporcional entre el acercamiento de los bordes de la herida y el tiempo transcurrido, es decir a medida que pasan los días el acercamiento de los bordes de la herida, va en aumento.

Para ello se hizo un análisis de correlación lineal entre la variable (Acercamiento de los bordes de la herida) y el tiempo. El valor r es el coeficiente de determinación de esta correlación que en este caso fue de 0,85 o lo que es igual a un 85 % de correlación entre dichas variables. Lo cual evidencia que son estadísticamente significativas



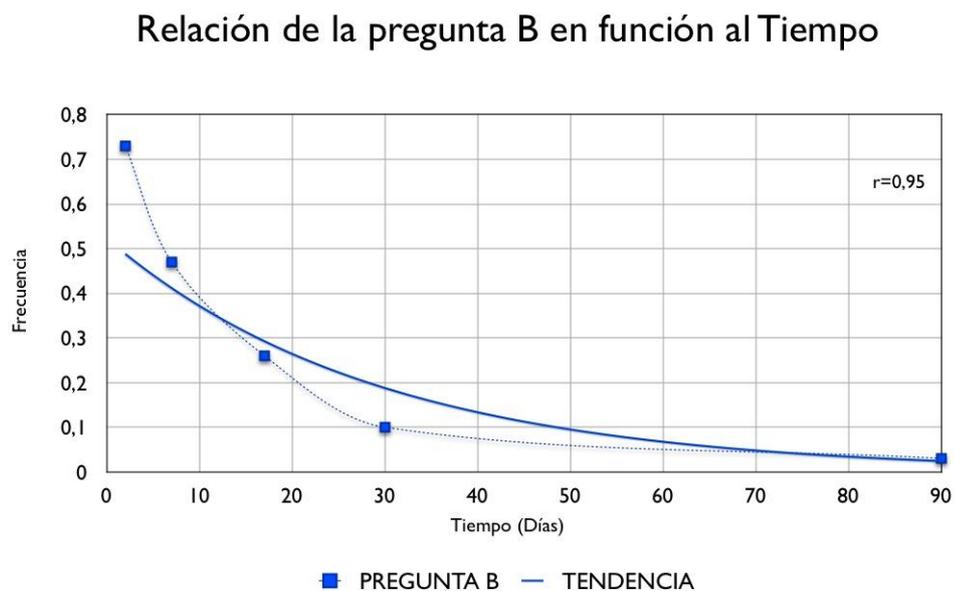
Fuente Propia

23. Aumento de Volumen en función del tiempo.

La tendencia es inversamente proporcional, es decir a medida que pasan los días, el aumento de volumen de la zona intervenida es menor.

Se realizó un análisis de regresión exponencial, El valor r , en este caso fue de 0,95 o lo que es igual a un 95 % de correlación entre dichas variables. Lo cual evidencia que son estadísticamente significativas

Grafico n 23 Relación del Aumento de Volumen en función del tiempo

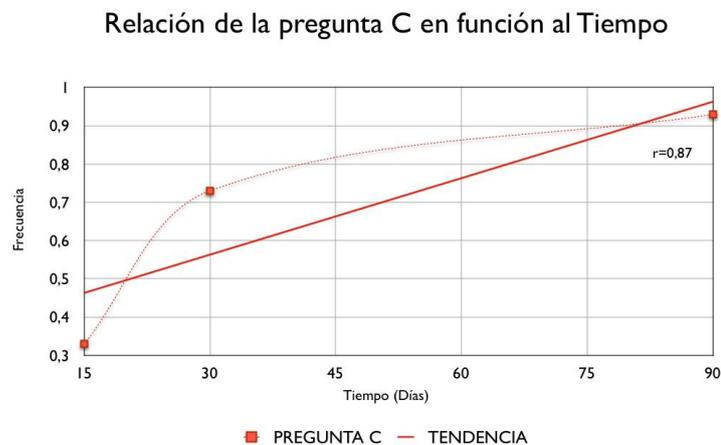


Fuente Propia

24. Cierre de la herida en Función al Tiempo.

Existe una relación directamente proporcional entre la pregunta C (Cierre de la herida) y el tiempo, es decir a medida que pasan los días el cierre de la herida aumenta

Se hizo un análisis de correlación lineal entre las variables. El valor r de esta correlación, fue de 0,87 (87 %) de correlación entre dichas variables. Lo cual evidencia que son estadísticamente significativas



Fuente Propia.

Con respecto a las Variables Presencia de coagulo y Rubor, no fueron estadísticamente significativas en función al tiempo.

VI DISCUSION

La ONM se ha conocido como un efecto secundario del uso de BFs a largo plazo.⁷⁶ Desde que fue descrita por primera vez en 2003, más de 1000 casos han sido publicados, en los que existe una importante asociación entre ONM y BFs⁷⁴, sobretodo, en pacientes con mieloma múltiple o metástasis óseas de tumores sólidos, tratados por vía endovenosa, con BFs de alta potencia.^{74, 77}

Sin embargo, el número de pacientes con ONM asociada a BFs orales para la osteoporosis va en aumento.^{28,74} En nuestra casuística, el (33,3%) de ONM, estaba asociada a BFs VO, como el alendronato,^{74, 78,79} posiblemente porque es el BFs VO más recetado.

En nuestro estudio, el rango de edad de pacientes medicados con BFs es de 43 a 83 años y el promedio de edad de 62,79 años, similar al de otras series,^{28,74, 80}. En los casos de ONM, en relación con BFs VO, La edad media es de 63 años. El género femenino es el género que mas presentó ONM (84%), al igual que en la mayoría de las publicaciones^{74, 78,79}.

El zoledronato es el principal causante de ONM ^{18, 74,}
⁸¹. En nuestra serie aparece en el 66,7 % de los casos. Esto,
debido a que es un BFs de tercera generación, potente, y cada
vez se utiliza con mayor frecuencia. ^{2, 18, 50,74}

Los factores de riesgo para el desarrollo de ONM, se
agrupan como: 1) relacionado con las drogas, 2) Factores de
riesgo locales, y 3) Factores sistémicos y demográficos. ^{18,28,}
^{50,74}

Los factores de riesgo relacionados con las drogas
incluyen la duración de la terapia. De acuerdo con la
observación clínica, hay una relación directa entre la
presentación de ONM y la duración del uso del bisfosfonato. ^{18,}
^{28, 51,74} También hubo una correlación directa entre la presencia
de dolor y la evidencia clínica de infección.

El tiempo del tratamiento es un factor a considerar ya
que los bisfosfonatos tienen un mecanismo acumulativo y
mientras más tiempo tenga el paciente bajo tratamiento mayor
será el riesgo de desarrollo de ONM. ¹⁸

Bone y cols ⁷⁸, en un estudio realizado en mujeres
posmenopáusicas que recibieron alendronato oral diario,

durante diez años para el tratamiento de la osteoporosis, no encontraron ningún caso de ONM ^{74, 81,82}. En nuestra investigación, el 5% tenían terapia con AL por 10 años, y de igual manera, no se evidenció presencia de ONM.

Se observó que la ONM se encuentra más comúnmente en la mandíbula (66,96%) de los casos ^{.18, 28, 46,74}

Las lesiones han sido observadas más comúnmente en áreas con mucosa delgada que recubre prominencias óseas, como torus, exostosis óseas y línea milohioidea de la mandíbula, pero no hay datos disponibles para proporcionar estimaciones de riesgo para las estructuras anatómicas y ONM ⁷⁴. En nuestro caso, solo 1 paciente de los 6 (16,6%) con diagnóstico de ONM, presentó ONM estadio I localizado a nivel de la línea milohioidea.

Los factores de riesgo locales incluyen las extracciones dentales. En nuestra investigación, las Exodoncias previas a la instauración de ONM es el factor desencadenante conocido más importante (100%) otras series abarcan desde un 38% ⁸³ hasta un 86% ⁸⁴.

Con respecto a la salud bucal, encontramos ausencia de higiene dental en la mayoría de los casos; un alto porcentaje de piezas dentarias ausentes; un escaso tratamiento dental conservador y una generalizada afectación periodontal. Por lo que consideramos, al igual que otros autores ^{74, 85,86}, que la higiene bucal deficiente y la presencia de infecciones dentales y/o periodontales, son un posible factor de riesgo para el desarrollo de la ONM inducida por Bifosfonatos.

Los Factores demográficos y sistémicos incluyen el diagnóstico de osteopenia, osteoporosis, cáncer, terapia con corticosteroides, diabetes, tabaquismo, consumo de alcohol, deficiente higiene oral, y quimioterapéuticos. ^{18, 28, 43,74}

El diagnóstico primario o enfermedad de base más frecuente encontrada en los casos de ONM, es el carcinoma de mama (33,3%), al igual que en otras series ^{44, 50, 74,83, 87}. Aunque en otras publicaciones encontramos que es el mieloma múltiple ⁸⁵.

Respecto a medicaciones concomitantes, en nuestra serie, encontramos una asociación con la exposición a fármacos quimioterápicos en los pacientes oncológicos (66,6%).

El odontólogo tratante debe realizar una historia exhaustiva, que incluya antecedentes médicos, así como evaluación clínica bucal y radiográfica. La terapia con Bfs debe llevarse a cabo posterior a que exista salud bucodental.

Es necesario, la realización de estudios imagenológicos, como radiografía panorámica y radiografía periapical de la lesión, tomografía computarizada, resonancia magnética, y gammagrafía ósea con tecnecio (99 m-Tc).^{18,74} En nuestra experiencia clínica, entre los exámenes radiográficos, la radiografía panorámica y la tomografía son útiles en la evaluación del cambio y el pronóstico de los huesos.

Los BFs, pueden persistir en el hueso durante meses y a veces años tras la supresión del fármaco. Por ello, algunos autores⁸⁸, consideran que la suspensión del BFs no parece evitar la aparición o acelerar la recuperación de la ONM. Incluso, las recurrencias fueron vistas meses después de interrumpir el tratamiento con BFs⁸⁸

Sin embargo, otros autores señalan que la interrupción del tratamiento con bifosfonatos por VO en pacientes con ONM se ha asociado con una gradual mejoría.⁵⁵ La decisión de suspender los BFs en pacientes oncológicos con ONM, debe

tomarla el oncólogo en colaboración con el odontólogo y/o cirujano máxilofacial.⁷⁴

Entre los exámenes de laboratorio debe incluirse, el hemograma, eritrosedimentación, perfil de coagulación, panel metabólico completo (incluido el calcio), biomarcadores como la fosfatasa alcalina.

En nuestra serie, los valores séricos tanto de calcio como de fósforo han sido normales y no hemos detectado hipocalcemia, pero ello puede deberse a que hemos efectuado los estudios bioquímicos separados del momento de la administración del BFs.

Marx y cols⁵⁴ determinaron que podía utilizarse el marcador bioquímico de remodelado óseo “telopéptido Cterminal del colágeno de tipo I” en suero (sCTX), como test predictivo para valorar el riesgo de ONM en individuos que toman BFs. Estableciendo que valores de CTX por encima de 150 pg/ml podrían utilizarse como guía para los procedimientos quirúrgicos orales.⁵⁴

Este estudio ha sido posteriormente cuestionado. En España se realizó un consenso, por la Sociedad Española de

Investigación Ósea y Metabolismo Mineral (SEIOMM), con la totalidad de Sociedades científicas dedicadas a la osteoporosis, odontología y cirugía maxilofacial y en el mismo se llegó al acuerdo, de desestimar el sCTX como predictor del riesgo de desarrollar ONM ^{55,74}

Incluso el grupo de trabajo de la ASBMR, que había publicado un documento de posición sobre la ONM, publicó un artículo en el que aclaraba que los valores de sCTX no podían tomarse como un “patrón oro” que permitiera predecir o no el desarrollo de ONM tras una intervención quirúrgica dental ⁵⁵

En esta investigación se pudo comprobar, en relación a los valores de CTX según la vía de administración del bisfosfonato, no encontramos una diferencia significativa entre la vía oral (137,5 pg/ml) y la vía endovenosa (151,4 pg/ml).

En nuestra investigación se registraron 6 pacientes con ONM, de los cuales 2 estaban asociados a BFs VO, presentando un CTX promedio de 115 pg/ml. Valores similares a un estudio realizado por Kwon y col ⁸⁹ quienes tomaron una muestra de 18 pacientes y obtuvieron un CTX promedio de 112 pg/ml

Valores, no similares, al estudio realizado por Marx y cols,⁵⁴ donde el valor promedio de ctx es de 72,9 pg/ml en 17 pacientes con ONM VO; e igualmente con otro estudio realizado por Kunchar y cols. En el 2009⁵¹ quienes reportan una muestra de 215 pacientes con valores de CTX promedio de 238 pg/ml.⁸⁸

Con respecto a nuestra investigación, el examen de CTX, no presento datos predictivos que asociara sus valores con el riesgo de presentación de ONM, encontrando que el (72,5%) de los pacientes presentaron valores de CTX inferiores a 150 pg, (32,5%) de los pacientes tenían valores de alto riesgo y el (50%) de los pacientes tenían valores de riesgo moderado, y una vez realizada las exodoncias requeridas, el proceso de cicatrización y regeneración ósea fue normal y no hubo presentación de ONM.

Debido a que el tratamiento de la ONM es complejo, generalmente la planificación depende, de cada caso individual, de su evolución y de la decisión del equipo médico responsable.⁹⁰ Es más frecuente en pacientes que suelen tener una calidad de vida previamente limitada, por graves enfermedades oncológicas, en nuestra serie representó el 66,6% de los casos.

Nuestro principal objetivo debería ser la prevención, controlar las infecciones secundarias y el dolor, prevenir la extensión de la lesión y el desarrollo de nuevas áreas necróticas y la correcta información a los pacientes, coincidiendo en dicho enfoque, con otros autores.⁷⁴

Al interrogatorio realizado a nuestros pacientes, en el Postgrado de Cirugía Bucal de la UCV y en el servicio de cirugía Bucal del HOI, comprobamos que nuestros pacientes no son debidamente informados por el médico prescriptor, de la necesidad de revisión de su salud bucodental, valoración de posibles factores irritativos y motivación en hábitos correctos, antes de iniciar tratamientos con BFs. , hecho que se asemeja al estudio realizado en las consultas de odontología de Atención Primaria, del Servicio Canario de Salud en Las Palmas de Gran Canaria.⁷⁸

La terapia farmacológica se basa principalmente en la antibioterapia y aplicación de clorhexidina al 0,12%, para facilitar la reparación de la zona y detener la progresión de la enfermedad local, ya que, estos pacientes pueden vivir con algo de hueso expuesto, que en sí no es doloroso y les sirve para apoyar la función mandibular ⁷⁸

En nuestra serie el antibiótico más utilizado es la amoxicilina/clavulánico al igual que en la mayoría de las publicadas ⁹¹, con ciclos continuos o intermitentes durante como mínimo 15 a 30 días.

Es aconsejable tomar un cultivo para realizar antibiograma antes de iniciar tratamiento antibiótico ⁹², y/o en casos de mala evolución clínica. En nuestra serie se realizaron en el 50% de los casos.

Si el paciente, precisa tratamientos dentales invasivos, es aconsejable realizarlo bajo profilaxis antibiótica y enjuagues de CHX al 0,12%. Previamente al tratamiento se debe realizar consentimiento informado escrito, especificando que se ha informado exhaustivamente al paciente de esta posible complicación ⁵³

El tratamiento conservador o mínimamente agresivo parece la conducta más recomendable ^{18, 28, 74,93} Diversas publicaciones apoyan una modalidad de tratamiento alternativo para las ONM refractarias al tratamiento con antibióticos, enjuagues y desbridamientos locales menores, añadiendo un concentrado de Fibrina Rica en Plaquetas (FRP) enriquecido con factores de crecimiento. ^{74, 75, 94,95}

Se obtiene de la propia sangre del paciente y esta FRP tiene el 100% de las plaquetas presentes en el volumen de sangre centrifugada, fibronectina, fibrina (osteoconductor) y la totalidad de los leucocitos (acción antimicrobiana local).

Es una técnica que acelera la cicatrización de las heridas y estimula la proliferación y diferenciación de los osteoblastos. Las plaquetas funcionan como vehículo portador de factores de crecimiento y de otras proteínas que aceleran y favorecen el proceso de reparación y regeneración.⁷⁴

El uso de FRP reduce los tiempos de cicatrización y regeneración a la mitad y el postoperatorio mejora de manera notable. Al ser un material extraído de la sangre del propio individuo, no tiene efecto antigénico, por lo que se descartan fenómenos de rechazo, alergia o reacción de cuerpo extraño.⁷⁴

En nuestra serie, lo aplicamos en todos los pacientes de riesgo de ONM y en los seis casos de pacientes con ONM.

En el paciente con diagnóstico de ONM en estadio I (16,6%) al aplicarle la FRP se evidenció desaparición de ONM, con respecto a los pacientes con ONM en estadio II (66,7%), dos de los pacientes presentaron cierre completo de la

herida y los otros presentaron buena evolución clínica, con desaparición del dolor y del proceso infeccioso, pasando a un estadio I

En el paciente con estadio III (16,6%) se colocó FRP de manera bilateral en mandíbula, comprobándose buena evolución clínica, se mantiene asintomática y sin evidencia de infección, pasando a un estadio I, tras un tiempo promedio de 6 meses. El tratamiento de ONM (estadio III) es muy discutido, y es menos predecible.

Un 16,6% de nuestros pacientes de ONM, falleció a consecuencia de su enfermedad oncológica de base; un 83,4% permanecen estables sin signos de infección, con o sin hueso expuesto. El seguimiento a largo plazo, es necesario si queremos comprender los resultados del tratamiento.

La biopsia del hueso expuesto se hará ante la sospecha de que el origen de la lesión guarde relación con la patología que motivó la utilización intravenosa de los BFs, de modo primario o metastático, especialmente si se trata de pacientes con antecedentes de mieloma múltiple ⁹⁶. En nuestra serie, se realizaron en los casos de larga o mala evolución clínica. (83%)

VII CONCLUSIONES

Como resultado de la revisión de la literatura, del estudio clínico y analítico de nuestra serie de pacientes con riesgo de osteonecrosis de los maxilares y con ONM instaurada, establecemos las siguientes conclusiones:

- Se ha registrado un aumento en la utilización de los BFs por vía oral, detectándose efectos adversos asociados a su uso, como son: ONM, dolor, fibrilación auricular, fracturas atípicas, trastornos oculares y estomatitis.
- Los BFs, se indican mayormente en pacientes de edad avanzada, con un promedio de edad de 63 años, y con mayor prevalencia en mujeres (87%)
- Antes de iniciar tratamiento con BFs, se debe seguir el protocolo recomendado por la asociación Americana de Cirugía Oral y maxilofacial (AAOMS) y demás consensos internacionales enfocados a la prevención de la ONM.
- La ONM, presenta incidencia más alta en pacientes oncológicos (83%) que en aquellos tratados para la osteoporosis.

- La ONM Se relaciona, con la potencia del Bifosfonato, el tiempo de tratamiento y dosis acumulada. Siendo, el ácido zoledrónico el bisfosfonato que más se asocia a ONM, por ser el más potente y el más usado por vía endovenosa.
- El incremento de la frecuencia de aparición de ONM asociada con el uso de BFs ha resultado en un aumento de la toxicidad ósea, que se atribuye a la falla de remodelación ósea
- La mandíbula es la localización más frecuente de la ONM. Debido a que, no presenta una rica vascularización, son frecuente los microtraumas, sumado a que los bifosfonatos se concentran en altas dosis en dicho hueso.
- Las exodoncias previas constituyen, el evento con mayor relación con la aparición de la ONM.
- El riesgo de presentación de ONM, no desaparece después de suspender la terapia.
- Los pacientes que se encuentran en terapia con bisfosfonatos orales presentan valores promedio de CTX de 137,5 pg/ml.

- Los pacientes que se encuentran en terapia con bisfosfonatos endovenosos presentan valores promedio de CTX de 151,4 pg/ml.
- Los pacientes que presentan diagnóstico de ONM, presentan valores promedio de CTX de 168,5 pg/ml.
- Si bien, el CTX es una herramienta útil para el manejo del diagnóstico y evolución de la pérdida ósea, según los resultados obtenidos en nuestra investigación no se considera una prueba sensible y específica en la predicción y diagnóstico precoz de la ONM, debido a la variabilidad analítica y biológica .
- Para predecir la posible aparición de la ONM inducida por bifosfonatos, es necesario estudiar y relacionar la edad del paciente, la enfermedad de base, el tipo de bifosfonato, vía de administración, dosis, tiempo promedio de la medicación, así como todos aquellos factores locales y sistémicos que se relacionan con la aparición de la entidad
- La prevención es la mejor forma de enfocar esta entidad. Es fundamental la correcta información a los pacientes y

la coordinación de la atención médica y dental para prevenir su aparición.

- No se deben realizar procedimientos invasivos electivos, en estos pacientes y de ser imprescindible con la debida información.
- Es una patología de difícil tratamiento, en pacientes que suelen padecer una calidad de vida previamente limitada, dependiendo de cada caso individual y de su evolución.
- A través de la interpretación de los datos obtenidos de nuestra investigación, podemos concluir que la FRP es una alternativa de tratamiento para los pacientes con riesgo de ONM, ya que mejora de forma significativa la cicatrización de los tejidos y la regeneración ósea.
- En cuanto a las evaluaciones clínicas, se establecieron variables controladas relacionadas con los procesos cicatrizales y a los tiempos de los mismos, para así calibrar a los evaluadores y estandarizar las respuestas para hacerlas cuantificables, las respuestas obtenidas fueron muy similares entre los evaluadores, donde las

pocas variaciones existentes entre ellos no fueron estadísticamente significativas.

- En nuestra investigación, se evidencio acercamiento de los bordes de la herida y cierre de la herida en la mayoría de los casos al mes de intervenidos quirúrgicamente.
- El tratamiento con Fibrina Rica en Plaquetas, es una buena opción de tratamiento de pacientes con ONM en estadio I y II, y presenta mejorías en pacientes en estadio III.
- Es un material económico, de fácil preparación y manipulación. Su efecto máximo en tejidos blandos, se puede observar clínicamente a la semana de aplicado, sin embargo, su acción se prolonga, a diferencia de otros concentrados plaquetarios.
- Pero aunque minimicemos el riesgo (cobertura antibiótica y de clorhexidina, colocación de FRP, sutura del lecho alveolar, etc.), no podemos eliminar por completo la posibilidad de aparición de ONM.

VIII. RECOMENDACIONES.

- Es preciso incluir datos en la Historia clínica, referente a la medicación con bifosfonatos, (tipo, dosis, duración del tratamiento, indicación, así como datos referentes a la ONM (etiología, localización, duración de las lesiones, hallazgos histopatológicos, antibiogramas y demás estudios complementarios).
- En vista que los casos de ONM por BFs ha ido aumentando, es importante hacer esfuerzos que orienten las investigaciones hacia el conocimiento y prevención de esta entidad.
- Se recomienda que los médicos, refieran al odontólogo tratante, a los pacientes, antes de la prescripción con BFs orales y endovenosos, siguiendo el protocolo de la guía de prevención de ONM asociada a Bifosfonatos.
- Los BFs, deben ser usados con precaución, especialmente en aspectos preventivos, la indicación debe ser considerada de manera individualizada y se debe conocer e informar sobre las medidas preventivas recomendadas para disminución de ONM.

- Recomendamos, que el uso de la FRP, forme parte del protocolo quirúrgico de atención tanto en pacientes con riesgo, como en pacientes con ONM instaurada que asistan al Postgrado de Cirugía Bucal de la UCV y al Servicio de Cirugía Bucal del Hospital Ortopédico Infantil, debido a los resultados obtenidos en la investigación.

- Recomendamos seguir realizando estudios clínicos prospectivos de la FRP, de manera de validar los beneficios descritos. Así, como la realización de estudios con grupos control, sin el uso de la FRP, de manera de establecer conclusiones más definitivas y predecibles.

- Es necesario, realizar nuevas investigaciones, para esclarecer la causa, minimizar la incidencia y protocolizar los tratamientos una vez establecidas las lesiones correspondientes a la ONM.

IX. REFERENCIAS.

1. Escalante Víctor. Fisiología de la Cicatrización. Sociedad Ecuatoriana de Cirugía, 2004.
2. Felzani Ricardo, Cicatrización de los tejidos con interés en Cirugía Bucal: Revisión de la Literatura. Acta Odontológica, volumen 43 nro. 3 ,2005
3. Peterson L. J., Hupp J., Ellis E., Tucker R. Contemporary of oral and maxillofacial surgery. St. Louis: Mosby; 1988.
4. Robbins.Kumar, Abbas, Fausto. Patología Humana.8va Edición. Cap 3. Mayo 2008
5. Durán Sacristán, Arcelus Imaz, García-Sancho Martin. Cirugía Tratado de Patología y Clínica quirúrgicas Volumen 3, 2da Edición, Mc Graw Hill, Madrid-España Pp. 3525-3551, 1996.
6. Blanco A, Influencia de los Bifosfonatos sobre el movimiento dentario Ortodontico. Tesis de Grado Facultad de Odontología, Universidad central de Venezuela, Caracas-Venezuela, 2010.
7. Escobar ML. Efectos de la Hormona de Crecimiento (GH) en el metabolismo intermedio, Escuela de Ayudantes Fisiología Endocrina y de la sangre, Departamento de

Fisiología y Biofísica, Facultad de medicina, Universidad de Buenos aires-Argentina, 2004.

8. Raisz, C.G; Kream, B.E Regulation of bone formation Part II N.Eng. J.Med. Pp 309, 1983.
9. Prieto Santiago, Fernández Tresguerres. Fisiología del hueso. Fisiología humana. Mac Graw-Hill Interamericana. 3º Edición. España. 2005.
10. Ferrer Cañabate J, Tovar I, Martínez P. Osteoprotegerina y Sistema RANKL/RANK: ¿el futuro del metabolismo óseo? Med Interna (Madrid) 2002; 19: 385-388.
11. Muñoz Torres M, De la Higuera López Frías M, Fernández García D. Advances in osteochlast biology: the osteoprotegerinRANK ligand system. Med Clin (Barc). 2004 Jan 24; 122 (2):757. Review. Spanish. Erratum in:
12. Aderson DM, Maraskovsky E, Billingsley WL, Dougall WC, Tometsko ME, Roux ER, A homologue of the TNF receptor and its ligand enhance T-cell growth and dendritic-cell function. Nature 1997; 390 (6656): 175-9.
13. Lum L, Wong BR, Josien R, Becherer JD, Erdjument-Bromage H, Schlondorff. Evidence for a role of a tumor necrosis factor-alpha (TNF-alpha)-converting enzyme-like protease in shedding of TRANCE, a TNF family member involved in osteoclastogenesis and dendritic cell survival. J Biol Chem. 1999; 274 (19): 13613-8.

14. .Guyton A, Hall. Tratado de Fisiología medica. 9na ed. México. Mc Graw Hill Interamericana, 1997.
15. Ham, A.W. y Cormack, D.H. Tratado de Histología. Interamericana. - Junqueira, L.C. y Carneiro, J. (2005).
16. Fernández-Tresguerres-Hernández-Gil I, Alobera-Gracia MA, del Canto-Pingarrón M, Blanco-Jerez L. Physiological bases of bone re-generation II. The remodeling process. Med Oral Patol Oral Cir Bucal 2006; 11:E151-7.
17. Portal Luis F, Actualizaciones en Cirugía Ortopédica y traumatológica. Sociedad Española de Cirugía Ortopédica y Traumatología. Capitulo 2 Pp.9-17. Elsevier Masson, Barcelona-España 2009.
18. Cedeño JA. Osteonecrosis avascular inducida por Bifosfonatos. Trabajo presentado a los fines de ascender en el Escalafón Universitario. Facultad de Odontología: Universidad Central de Venezuela, Caracas-Venezuela, 2008.
19. J.V. Torregrosa, A.M. Ramos. Uso de bifosfonatos en la enfermedad renal crónica, Revista Nefrología. Órgano Oficial de la Sociedad Española de Nefrología, Madrid-España, 2010.
20. McEvoy GK, editor. AHFS 96: Drug Information. Bethesda: American Society of Hospital Pharmacists, 1996:2699-700.
21. Merez Bull. Alendronate: A new treatment for osteoporosis. 1996; Pp 1-4.

22. Garnero P et al. Comparison of new biochemical markers of bone turnover in late postmenopausal osteoporotic women in response to alendronate treatment. J Clin Endocrinol Metab 1994; 79(6)
23. Sangrador Rasero A, Casado Casuso S*, Gutiérrez Revilla JI, Gutiérrez Pérez I. Red Centinela de evaluación de nuevos principios activos; Acido ibandronico N3/2007. Cantabria-España.
24. Liliana Uribe. Ácido Ibandrónico. <http://medicarte.net/node/70>, Medellin-Colombia, Febrero 2010.
25. Reid IR Miller P, Lyles K, Fraser W, Brown JP, Saidi Y et al. Comparison of a Single Infusion of Zoledronic Acid with Risedronate for Paget. N Engl J Med 2005; 353:899.
26. Vall d'Hebron. Ácido zoledrónico (Zometa) para el tratamiento de la hipercalcemia tumoral, Servicio de farmacología Clínica (Abril 2002).
27. Souto Renée Tratamiento de la osteoporosis. Sociedad uruguaya de reumatología Tomo II 2009.
28. Albornoz E. Evaluación del Test C-Telopeptido (CTX) para determinar la relación con el riesgo de osteonecrosis avascular inducido por Bifosfonatos. Tesis de Grado. Facultad de Odontología: universidad central de Venezuela, 2010
29. Kimmel DB. Mechanism of action, pharmacokinetic and pharmacodynamic profile, and clinical applications of nitrogen-containing bisphosphonates. Journal of Dental Research. 2007; 86; 1022

30. Djulbegovic B, Wheatley K, Ross J, Clark O, Bos G, Goldschmidt H, Cremer F, Alsina M, Glasmacher A. Bifosfonatos para el mieloma múltiple. 2005, Número 2. Oxford
31. Carretero Marián. Medicamentos de vanguardia Alendronato sódico. Barcelona-España. Vol 21 núm 11 diciembre 2002.
32. Marcus R. Fármacos que afectan la calcificación y el recambio óseo. En: Hardman J, Limbird L, Goodman Gilman A. Goodman y Gilman. Las bases farmacológicas de la terapéutica Vol II 10ma ed. México, Mc graw Hill, 2003 Pp1735-1760.
33. Vázquez Celhay S. Osteonecrosis de los maxilares asociada al uso de Bifosfonatos. Información 487 2719 - 487 3048 Int. 139, Facultad de Odontología Montevideo-Uruguay, 2010.
34. Tau Cristina. Osteogénesis imperfecta: Tratamiento con bisfosfonatos. Metabolismo Cálcico y Óseo, Endocrinología, Hospital de Pediatría: 22-29, 2008. Internet:www.aaomm.org.ar/Actualizaciones.htm. Buenos Aires-Argentina
35. R. Gracia bouthelier,., González Casado. Symposium: Avances y controversias en endocrinología pediátrica. Tratamiento de la osteogénesis imperfecta. Servicio de Endocrinología Infantil. Hospital Universitario La Paz. Madrid. (*An Esp Pediatr* 2002; 56 [Supl 4]: 72-75).
36. J.A. Fernández-Valencia ¿Fracturas causadas por los bifosfonatos? Cirugía ortopédica/Traumatología nº 792 • 12-VI-2009

37. Netherlands Pharmacovigilance Centre. Bisphosphonates and stomatitis. Disponible en URL: <http://www.lareb.nl>.
38. CADIME. Bifosfonatos: Actualización sobre su seguridad. Escuela Andaluza de Salud Pública. Cuesta del Observatorio, n.º 4 Granada. España. www.easp.es. n.º 179 Marzo-Abril 2010.
39. Aurich-Barrera B et al. Ophthalmological events in patients receiving risedronate: summary of information gained through follow-up in a prescription-event monitoring study in England. *Drug Saf* 2006; 29(2): 151-60.
40. Ponte N, fresco R, Aguirre J, Urizar A. Bifosfonatos y patología oral I. Aspectos generales y Preventivos. *Med Oral Patol oral Cir Bucal* 2006, 11, Pp 396-400.
41. Relevant Health Information for empowered citizens. Joint Declaration of HAI Europe, ISDB, AIM, BEUC, Medicines in Europe Forum, 3 October 2006. Disponible en URL: <http://66.71.191.169/isdbweb/pag/index.php>.
42. R. Spivacow, Francisco, Sarli Marcelo, Buttazzoni Mirena. Tratamiento con bisfosfonatos y fracturas atípicas *Medicina Buenos Aires-Argentina*, 2009; 69: 612-618
43. J.A. Fernández-Valencia Opciones biológicas para mejorar la masa ósea alrededor de las prótesis *Cirugía ortopédica/Traumatología* n.º 782 • 27-III-2009.

44. Ruggiero SL et al. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on bisphosphonate- related osteonecrosis of the jaw - 2009 update. *Aust Endod J* 2009; 35(3): 119-30.
45. Sosa Henríquez M et al. Osteonecrosis de los maxilares: Documento de consenso. *Rev Osteoporos Metab Miner* 2009; 1(1): 41-51.
46. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons Position Paper on Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw—2009 Update Approved by the Board of Trustees January 2009.
47. Junquera I et al. Diagnóstico, prevención y tratamiento de la osteonecrosis de maxilares por bifosfonatos. Recomendaciones de la Sociedad Española de Cirugía Oral y Maxilofacial (SECOM). *Rev Esp Cir Oral Maxilofac* 2008; 30(3): 145-56.
48. .Diphosphonates: douleurs osseuses, musculaires et articulaires. *Rev Prescr* 2008; 28(299): 670-1.
49. Jaimes M, Oliveira GR, Olate S, Albergaria Barbosa JR de. Bifosfonatos asociado a osteonecrosis de los maxilares. Revisión de la literatura. *Av. Odontoestomatol* 2008; 24 (3): 219-226
50. Picardo Silvana, Levy Daniel, Rey Eduardo. Osteonecrosis maxilar: una problemática onco-odontológica. *Revista de la Asociación Médica Argentina*, Vol. 124, Número 1 de 2011, Buenos Aires-Argentina.
51. Kouji Yamaguchi, Hiromi Funayama, Hiroshi Kawamura, Shunji Sugawara, and Yasuo Endo. Osteonecrosis of the Jawbones in 2 Osteoporosis Patients Treated With Nitrogen-Containing

- Bisphosphonates:Osteonecrosis Reduction Replacing NBP With Non-NBP (Etidronate) and Rationale. J Oral Maxillofac Surg xx:xxx, 2010.
52. Cardona Tortajada F et al. Osteonecrosis de los maxilares. Un efecto secundario o una complicación de los bisfosfonatos. Bol Inf Farmacoter Navar 2009; 17(5): 76-84.
 53. .J.V. Bagán, P. Diz Dios, L. Gallego, P. Infante-Cossío, Y. Jiménez, L.M. Junquera, J. López, R. Ortega-Aranegui, R. Poveda, E. Sánchez-Fernández, J. Santamaría, A. Verrier-Hernández, M. Vicente-Barrero Recomendaciones para la prevención de la osteonecrosis de los maxilares (ONM) en pacientes con cáncer tratados con bisfosfonatos intravenosos Med Oral Patol Oral Cir Bucal. 2008 May 1; 13 Supl 3:161-7. Valencia- España..
 54. Marx, Robbert E. Oral & Intravenous bisphosphonate-Induced Osteonecrosis of the Jaws history,Etiology;prevention, and Treatment. Quintessence Publishing, 2007 Miami-Usa.
 55. Documento de posición de la Sociedad Española de Investigación Ósea y del Metabolismo Mineral (SEIOMM) y las sociedades relacionadas con el metabolismo mineral óseo sobre la osteonecrosis de maxilares y los bifosfonatos utilizados en el tratamiento de las osteoporosis. Rev Osteoporos Metab Miner 2009 1; 1:41-51
 56. Jiménez MA; Aragón A; Carbajal R; Navarro C. Consenso mexicano de Especialidades Médico-Quirúrgicas, Vol. 12, Núm. 1, enero-abril

- 2007, pp.15-26 Instituto de Seguridad y Servicios Sociales para los Trabajadores del Estado México.
57. Cons Molina Fidencio. Marcadores Bioquímicos de Remodelado Óseo Rev Metab Óseo Min 2003; 1(3):91-98.
 58. Vilera Silva Malys del Carmen, Guedez Nelson, Correnti María. Evaluación de telopeptido C del Colágeno tipo I En pacientes con cáncer de mama Instituto de hematología oncología, Ucv Caracas, Venezuela Rev Venez Oncol 2009;21(2):61-69
 59. Clínica Dental Propdental: Bifosfonatos Implantes, 2011, Barcelona-España.
 60. Marcadores del remodelado óseo. Importancia de la variabilidad en la práctica clínica. Marcadores bioquímicos del remodelado óseo. www.labclin.es/2009/pdf/ponenicas/s2/2.pdf
 61. Fares H, Gentili M, Robín A. C Telopeptido Biblioteca virtual. <http://www.biodiagnosics.com.mx/154.php> Tlaxcala-México.
 62. Bahadır Gürbüzler, Levent Pıkdöken, Mustafa Tunalı, Muammer Urhan, Zafer Küçükodacı, and Feriha Ercan Scintigraphic Evaluation of Osteoblastic Activity in Extraction Sockets Treated With Platelet-Rich Fibrin 2010 American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons/j.joms.2009.09.092
 63. García H, Aplicación de Fibrina Rica en Plaquetas posterior a extracciones dentarias. Tesis de Grado. Facultad de Odontología: Universidad Central de Venezuela, 2010

64. Simonpieri, Alain DDS*; Choukroun, Joseph MD; Corso, Marco Del DDS; Sammartino, Gilberto MD. Simultaneous Sinus-Lift and Implantation Using Microthreaded Implants and Leukocyte- and Platelet-Rich Fibrin as Sole Grafting Material: A Six-Year Experience *Implant Dentistry*: February 2011 - Volume 20 - Issue 1 - pp 2-12
doi: 10.1097/ID.0b013e3181faa8af *Clinical Science and Techniques*
65. Simonpieri ,Alain Marco Del Corso, Gilberto Sammartino,The Relevance of Choukroun's Platelet-Rich Fibrin and Metronidazole During ComplexMaxillary Rehabilitations Using Bone Allograft. Part II: Implant Surgery, Prosthodontics, and Survival IMPLANT dentistry / volume 18, number 3 2009
66. David M. Dohan, Joseph Choukroun, Antoine Diss, DDS, Steve L. Dohan, Anthony J. J. Dohan, Jaafar Mouhyi and Bruno Gogly. Platelet-rich fibrin (PRF): A second-generation platelet concentrate. Part I: Technological concepts and evolution. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2006;101:E37-44
67. David M. Dohan, Joseph Choukroun, Antoine Diss, MS,c Steve L. Dohan, Anthony J. J. Dohan, Jaafar Mouhyi, and Bruno Gogly Platelet-rich fibrin (PRF): A second-generation platelet concentrate. Part II: Platelet-related biologic features. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* March 2006
68. Schwartz, Adriana. Martínez-Sánchez, Gregorio. Re, Lamberto. Factores de crecimiento derivados de plaquetas y sus aplicaciones en medicina regenerativa. Potencialidades del uso del ozono como

- activador. *Revista Española de Ozonoterapia*. Vol.1, nº 1, pp. 54-73.2011
69. A. Tiong and S.B Freedman, Gene therapy for cardiovascular disease: The potential of VEGF. *Curr Opin Mol Ther* 6 (2004), Pp 151-159.
70. N. Lanir, P.S Ciano, L. Van de Water, J. Mcdonagh, A.M Dvorak and H.F Dvorak, Macrophage migration in fibrin gel matrices. II. Effects of clothing factor XIII, fibronectin, and glycosaminoglycan content on cell migration, *J Immunol* 140 (1988), pp 2340-2349.
71. Reyes M.Mario, Montero R, Sandra; Cifuentes Julio, Zarzar Emilio. Extraction Technique and Surgical Use of the Plasma Rich in Growth Factors (P.R.G.F.) *Revista Dental Chile* 2009. Update Volumen 93. N°2 - Página 26
72. Anitua E. La utilización de los factores de crecimiento plasmáticos en cirugía oral, maxilofacial y periodoncia (PRGF). *RCOE*, 2001 (6); 3: 305-15.
73. Torres García-Denche Jesus. Influencia del plasma rico en plaquetas en la regeneración ósea: estudio densitométrico y morfométrico en calota de conejas osteoporóticas Tesis doctoral 2006, Universidad Rey Juan Carlos España.
74. Bocanegra Pérez M^a Sacramento. Osteonecrosis de los maxilares asociada a bisfosfonatos, tesis doctoral. Universidad de las palmas de gran canaria departamento de ciencias médicas y quirúrgicas Junio 2010, Las palmas de Gran canaria-España.

75. Scoletta Matteo, Arduino Paolo G., Pol Renato, Arata Valentina, Silvestri Stefano, Chiecchio Andrea, and Mozzati Marco, Initial Experience on the Outcome on Teeth Extractions in Intravenous Bisphosphonate-Treated Patients: A Cautionary Report J Oral Maxillofac Surg 69:456-462, 2011
76. Jaimes M, Oliveira GR, Olate S, Albergaria JR. Bifosfonatos asociado a osteonecrosis de los maxilares. Revisión de la literatura. Av. Odontoestomatol 2008; 24 (3): 219226.
77. Bamias A, Kastritis E, Bamia C, Moulopoulos LA, Melakopoulos I, Bozas G, et al. Osteonecrosis of the jaw in cancer after treatment with bisphosphonates: incidente and risk factors. J Clin Oncol. 2005 Dec 1; 23 (34): 85807.
78. Bone HG, Hosking D, Devogelaer JP, Tucci JR, Emkey RD, Tonino RP, et al. Alendronate Phase III Osteoporosis Treatment Study Group. Ten years' experience with alendronate for osteoporosis in postmenopausal women. N Engl J Med. 2004 Mar 18; 350(12):118999.
79. Durie BG, Katz M, Crowley J. Osteonecrosis of the jaw and bisphosphonates. N Engl J Med. 2005 Jul 7; 353(1):99102.
80. Ruggiero SL, Mehrotra B, Rosenberg TJ, Engroff SL. Osteonecrosis of the jaws associated with the use of bisphosphonates: a review of 63 cases. J Oral Maxillofac Surg. 2004 May; 62(5):52734

81. Marx RE. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. *J Oral Maxillofac Surg.* 2003. 61 (10): 111518.
82. Migliorati CA, Schubert MM, Peterson DE, Seneda LM. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of mandibular and maxillary bone: an emerging oral complication of supportive cancer therapy. *Cancer.* 2005 Jul 1; 104 (1):8393.
83. Hellstein JW, Marek CL. Bisphosphonates osteonecrosis (bisphossy jaw): is this phossy jaw of the 21 st century *J Oral Maxillofac Surg.* 2005 May; 63 (5):6829.
84. Bagán JV, Jiménez Y, Murillo J, Hernández S, Poveda R, Sanchis JM, et al. Jaw osteonecrosis associated with bisphosphonates: multiple exposed areas and its relationship to teeth extractions. Study of 20 cases. *Oral Oncol.* 2006 Mar; 42(3):3279.
85. Infante Cossío P, Cabezas Macián A, Pérez Ceballos JL, Palomino Nicas J, Gutiérrez Pérez JL. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2008 Jan 1; 13(1): 527.
86. Clarke BM, Boyette J, Vural E, Suen JY, Anaissie EJ, Stack BC Jr. Bisphosphonates and jaw osteonecrosis: the UAMS experience. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2007 Mar; 136(3): 396400.
87. Hoefert S, Schmitz I, Tannapfel A, Eufinger H. Importance of microcracks in etiology of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: a possible pathogenetic model of symptomatic and

- nonsymptomatic osteonecrosis of the jaw based on scanning electron microscopy findings. Clin Oral Investig. 2009 Jun 18.
88. Gallego L, Junquera L. Consequence of therapy discontinuation in Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws. Br J Oral Maxillofac Surg. 2009 Jan; 47(1):678.
 89. Kwon Y, Kim D, Obe Y, Yoo J, Walter C. Correlation between serum C-terminal cross-linking telopeptide of type I collagen and staging of oral bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. J Oral Maxillofac Surg 67:2644-2648, 2009.
 90. Alastair norman goss, adelaide, ctx and its role in managing patients exposed to oral bisphosphonates. J Oral Maxillofac Surg 68:487-494, 2010Australia
 91. Carbonel E, Díaz JM, Murillo J. Tratamiento de la osteonecrosis de losmaxilares por bisfosfonatos. En: Bagán JV. Osteonecrosis de los maxilares por bisfosfonatos. Valencia. Medicina Oral SL. 2008. p.7190.
 92. Durie BG, Katz M, Crowley J. Osteonecrosis of the jaw and bisphosphonates.N Engl J Med. 2005 Jul 7; 353(1):99102.
 93. Hoff AO, Toth BB, Altundag K, Johnson MM, Warneke CL, Hu M. Frequency and risk factors associated with osteonecrosis of the jaw in cancer patients treated with intravenous bisphosphonates. J Bone Miner Res. 2008 Jun; 23(6):82636.

94. Adornato MC, Morcos I, Rozanski J. The treatment of bisphosphonate associated osteonecrosis of the jaws with bone resection and autologous plateletderived growth factors. J Am Dent Assoc. 2007 Jul; 138(7): 9717.
95. Lee CY, David T, Nishime M. Use of platelet rich plasma in the management of oral bisphosphonate associated osteonecrosis of the jaw: a report of 2 cases. J Oral Implantol. 2007; 33 (6): 37182
96. Cuevas MV, Martínez I, Fernández M, Zamora M, Álamo O. Osteonecrosis del maxilar en paciente con mieloma múltiple tratado con bisfosfonatos. Rev Electron Biomed/ Electron J Biomed. 2006; 3:1428.

X.ANEXOS.

MICROHISTORIA (Anexo 1)

HC N: _____

Datos Personales.

Apellidos y nombres: _____

Edad: _____ Sexo: _____ Raza: _____ Estado Civil: _____ Ocupación: _____

Lugar de Nacimiento: _____

Referencia: _____ Estudiante: _____

1) Ha tomado o toma alguno de estos medicamentos?

1ª Generación

Etidronato Didronel® _____

2ª Generación

Clodronato Bonefos® _____

Pamidronat Aredia® _____

Tiludronato _____

3ª Generación

Acido Zoledrónico (Zolendronato) Zometa® _____

Alendronato Fosamax® _____

Risedronato Actonel® _____

Ibandronato Bondronat® _____

2) Dosis del medicamento: _____

3) Vía de administración del medicamento: _____

4) Especialista que indica el medicamento: _____

5) Motivo de indicación del medicamento: _____

6) En caso de presentar cáncer, indique si presenta metástasis: _____

7) Ha suspendido el medicamento: _____

8) En caso de haber suspendido el medicamento, indique el tiempo: _____

9) Motivo de suspensión del medicamento: _____

Examen clínico.

Tensión arterial: Máxima: _____ mmHg Mínima: _____ mmHg.

Palpación de los Ganglios:

No palpables: _____

Palpables: _____ Localización: _____

Características: _____

Examen de la cavidad Bucal:

Presencia de Ulceraciones: _____ Localización: _____

Presencia de Zonas óseas expuestas: _____

Características: _____

Presencia de fistulas: _____

Presencia de exudado: _____

En caso de presentar ONAIB indique etapa:

Etapas I: _____ Etapas II: _____ Etapas III: _____

Exámenes Complementarios:

Valor de Test de CTX: _____

Resultado De Cultivo y Antibiograma: _____

Instrumento de evaluación Clínica: **(Anexo 2)**

Evaluador:

Paciente: Nro:

Zonas a Evaluar:

(Marcar con 1 si la característica la considera presente y con 2 si la considera ausente)

2 días

	Presente	Ausente
Acercamiento de los bordes de la herida		
Aumento de volumen		
Rubor		
Presencia de Coagulo		

1 Semana

	Presente	Ausente
Acercamiento de los bordes de la herida		
Aumento de volumen		
Rubor		
Presencia de Coagulo		

15 días.

	Presente	Ausente
Acercamiento de los bordes de la herida		
Aumento de volumen		
Rubor		

1 mes

	Presente	Ausente
Acercamiento de los bordes de la herida		
Aumento de volumen		
Cierre de la herida		

3 meses.

	Presente	Ausente
Acercamiento de los bordes de la herida		
Aumento de volumen		
Cierre de la herida		

Instrumento de evaluación Radiográfica: **(Anexo 3)**

Evaluador: _____

Paciente: _____ Nro: _____

Zonas a Evaluar: _____

(Marcar con una X la característica si la considera ausente o presente)

1 mes

	Presente	Ausente
Radiopacidad del Alveolo		
Borrosidad de la Cortical Alveolar		
Presencia de trabeculado		

3 meses.

	Presente	Ausente
Radiopacidad del Alveolo		
Borrosidad de la Cortical Alveolar		
Presencia de trabeculado		

CONSENTIMIENTO INFORMADO. (ANEXO 4)

Yo _____ Mayor de edad identificado (a) con la C.I. _____ domiciliado(a) en _____ actuando en nombre propio certifico que he autorizado voluntariamente y sin coacción alguna, mi participación en el estudio clínico: **Aplicación de Fibrina Rica en Plaquetas en la Cicatrización y Regeneración Post-Exodoncias Dentarias en Pacientes con Riesgo y/o con Osteonecrosis Maxilar Inducida por Bifosfonatos**

DECLARO

Que he acudido a consulta en el Postgrado de Cirugía Bucal el día _____ Habiendo sido atendido, interrogado y examinado, mi diagnóstico es _____ El tratamiento más adecuado es: _____ y colocación de un concentrado de componentes sanguíneos naturales, sin aditivos químicos, preparado con la extracción de mi sangre bajo condiciones clínicas que garantizan su esterilidad al prepararse para ser colocados en el lugar donde se me realizó la cirugía.

Se me explico que la colocación de este concentrado de componentes sanguíneos no es indispensable para el procedimiento quirúrgico que me van a realizar. Sin embargo, se me explicaron los beneficios de dicho concentrado y de participar en dicha investigación como son: aceleración del proceso de cicatrización, disminución del riesgo infeccioso y de presentación de Osteonecrosis maxilar, en búsqueda de mejorar la calidad de vida de los pacientes que tengan terapias prolongadas con bifosfonatos

Así mismo, se me informo que como parte del protocolo de investigación, previo a la intervención quirúrgica, es necesaria la realización del test de CTX y que dicha prueba se realizará en el laboratorio clínico de Hormonas ubicado en la urbanización San Bernardino.

Se me advirtió de los riesgos previstos, como infección y retardo de cicatrización del lugar donde se hará la intervención quirúrgica, conocida como osteonecrosis avascular inducida por bifosfonatos.

Se me explicaron las molestias del tratamiento a la vez que ha respondido a las preguntas que le he formulado de una manera comprensible para mí. También me ha informado de mi derecho a rechazar el tratamiento, revocar este consentimiento o retirarme de la investigación sin ningún tipo de represalia. Se me notifico que tendré que asistir a 5 citas o más, posteriores a la intervención quirúrgica para la realización de controles clínicos y radiográficos

Por lo tanto consiento que se me realice el tratamiento propuesto y la colocación del concentrado de componentes de mi sangre, según el protocolo propuesto en esta investigación, bajo anestesia local y de ser necesario el Médico Anestesiólogo me suministrara medicamentos para relajarme aunque seguiré consciente y si se diera la circunstancia de que la anestesia fuera general, autorizo a variar el procedimiento para el que he dado mi consentimiento, en el mismo acto si ello fuera imprescindible.

Estoy al tanto y asumo la cancelación de las tarifas de la Institución. Así mismo, se me informo que dicha investigación no generara un costo extra y no generara compensación ni indemnizaciones Si mi caso puede ser de utilidad científica y a tal fin se toman fotografías y videos, autorizo a que sean proyectadas solamente para fines científicos siempre y cuando se me garantice el más absoluto respeto a mi intimidad y anonimato. Autorizo la presencia de estudiantes de Postgrado de Cirugía Bucal y de especialistas asistentes al cirujano principal. Estoy satisfecha con la información recibida y no existe ningún tipo de dudas al participar en dicha investigación.

Firma del o de la paciente

Investigador: Janiouska Tovar F

Telef: 04125833181

Firma del testigo: _____

En Caracas, a _____ de _____ de 200____

Rechazo el tratamiento y declaro que he sido ampliamente informado de las consecuencias de mi decisión.

Firma del paciente

Firma del testigo

Firma del Odontólogo

