

UNIVERSIDAD SAN FRANCISCO DE QUITO USFQ

COLEGIO DE POSTGRADOS

Aplicación de plasma rico en fibrina (PRF) como tratamiento adyuvante en las osteonecrosis de los maxilares inducida por bifosfonatos orales. Presentación de dos casos clínicos con seguimiento de 1 año.

Dr. Andrés Eduardo Ortiz Onofre

Dr. Patricio Marcelo Unda Jaramillo. Dr. CMF., Director de Tesis.

Tesis de grado presentada como requisito para la obtención de título de Especialista en cirugía Oral y Máxilofacial.

Quito, 12 de marzo de 2019

Universidad San Francisco de Quito USFQ

Colegio de Postgrados

HOJA DE APROBACIÓN DE TRABAJO DE TITULACION

Aplicación de plasma rico en fibrina (PRF) como tratamiento adyuvante en las osteonecrosis de los maxilares inducida por bisfosfonatos orales. Presentación de dos casos clínicos con seguimiento de año.

ANDRES EDUARDO ORTIZ ONOFRE

Dr. Patricio Unda Jaramillo
Director del trabajo de titulación.....

Dr. Fernando Sandoval Portilla.
Miembro del comité de trabajo de titulación.....

Dra. Paulina Aliaga Sancho
Decano de la escuela de odontología.....

Hugo Burgos, PhD.
Decano del Colegio de Postgrados.....

Quito, 12 de marzo de 2019

© DERECHO DE AUTOR

Por medio del presente documento certifico que he leído la política de propiedad intelectual de la Universidad San Francisco de Quito y estoy de acuerdo con su contenido, por lo que los derechos de propiedad intelectual del presente trabajo de investigación quedan sujetos a lo dispuesto en política.

Así mismo, autorizo a la USFQ para que realice la digitalización y publicación de este trabajo de investigación en el repositorio virtual, de conformidad a lo dispuesto en el Art. 144 de la ley Orgánica de Educación Superior.

Firma

Nombre: Andrés Eduardo Ortiz Onofre

Código: 00115462

C.I.: 0923288112

Lugar y fecha: Quito, 12 de marzo de 2019

DEDICATORIA

Una de las cosas más bellas que le puede pasar a un ser humano es poder cumplir sus sueños, este trabajo refleja todo aquello que un día me propuse, si bien es cierto que ese espíritu de superación es el motor que impulsa a un individuo a alcanzar una meta, hay algo más majestuoso que permite mantenerte de pie ante las adversidades en el camino del éxito, que es Dios y la familia, les dedico este triunfo a ellos, los pilares de mi vida.

AGRADECIMIENTOS

La formación de un cirujano es toda una aventura, un camino lleno de emociones, de sentimientos encontrados, de no saber si el día de mañana continuara esta travesía debido al grado de dificultad que conlleva la formación, es un cambio de vida total, no solo es formación académica, sino también, es una formación de vida, cambio de hábitos, responsabilidad al máximo, respeto a los demás, integridad, ser fiel a tus principios y perfección del buen juicio, por esa razón agradezco a todos aquellos que fueron parte importante de mi formación, a mis maestros a todos sin excepción, compañeros de la residencia y con el tiempo excelentes amigos, a todos ustedes mil veces gracias.

RESUMEN

El objetivo de este estudio retrospectivo fue evaluar los resultados del tratamiento quirúrgico de las osteonecrosis de los maxilares inducida por bisfosfonatos orales utilizando adicionalmente plasma rico en fibrina (PRF) y comparar los resultados con aquellos estudios que ya han sido reportados en la literatura. La población estudiada consistió de 2 pacientes con lesiones de osteonecrosis de la mandíbula en estadio I y II. Los dos pacientes tuvieron osteoporosis y fueron tratados con dosis bajas con drogas anti-resortivas (Ibandronato; Alendronato), por más de 5 años. En ambos pacientes se siguió el mismo protocolo quirúrgico: resección del hueso necrótico, levantamiento y desplazamiento de un colgajo mucoperiostico, y se colocaron múltiples capas de membranas con PRF. Se realizó un seguimiento clínico al primer mes, a los seis meses y finalmente al año con controles imagenológicos. Los controles mostraron una completa resolución de la exposición ósea con formación de encía queratinizada y ausencia de los síntomas a excepción de uno de los pacientes que presenta en la actualidad disturbios de la sensibilidad debido al compromiso con el paquete vasculonervioso alveolar inferior ya que la lesión se extendió más allá del proceso alveolar antes del tratamiento quirúrgico. Este estudio sugiere que la utilización de plasma rico en fibrina en estadios I y II pueden mejorar los síntomas y mejorar la calidad de vida en los pacientes y muestra que los resultados obtenidos son similares a los de otros estudios ya publicados en revistas científicas de alto impacto.

ABSTRACT

The objective of this retrospective study was to evaluate the results of the surgical treatment of osteonecrosis of the jaws induced by oral bisphosphonates using additionally fibrin-rich plasma (PRF) and to compare the results with those studies that have already been reported in the literature. The population studied consisted of 2 patients with osteonecrosis lesions of the jaw in stage I and II. The two patients had osteoporosis and were treated with low doses of antiresorptive drugs (ibandronate, Alendronate) for more than 5 years. In both patients, the same surgical protocol was followed: resection of the necrotic bone, removal and displacement of a mucoperiosteal flap, and multiple layers of membranes were placed with PRF. A clinical follow-up was carried out at the first month, at six months and finally at year with imaging controls. The controls showed a complete resolution of bone exposure with keratinized gum formation and absence of symptoms with the exception of one of the patients who present disturbances of sensitivity due to compromise with the inferior alveolar vasculonervioso package since the lesion was extended beyond the alveolar process before surgical treatment. This study suggests that the use of plasma rich in fibrin in stages I and II can improve symptoms and improve the quality of life in patients and shows that the results obtained are similar to those of other studies already published in high impact scientific journals.

Tabla de contenido

1	INTRODUCCION.....	14
2.	JUSTIFICACION.....	16
3.	OBJETIVOS.....	16
3.1.	OBJETIVO GENERAL.....	16
3.2.	OBJETIVOS ESPECIFICOS.....	16
4.	MARCO TEORICO.....	18
4.1.	Embriología de los maxilares.....	18
4.2.	Anatomía del maxilar y la mandíbula.....	21
4.2.1.	Maxilar.....	21
4.2.2.	Mandíbula.....	21
5.	PRINCIPIOS DE BIOLOGÍA ÓSEA.....	23
5.1.	Desarrollo óseo.....	24
5.2.	Células óseas.....	24
5.3.	Composición del hueso.....	26
5.4.	Metabolismo óseo.....	27
5.5.	modelado y remodelado óseo.....	28
5.6.	Cicatrización ósea.....	29
6.	DESCRIPCIÓN E HISTORIA DE LA OSTEONECROSIS DE LOS MAXILARES INDUCIDA POR BISFOSFONATOS.....	32
6.1.	Que es la osteonecrosis inducida por bisfosfonatos.....	32

6.2. Reportes tempranos de la osteonecrosis de los maxilares.....	32
6.3. Mecanismo de acción y farmacocinética de los bisfosfonatos.....	33
6.4. Farmacocinética.....	34
6.5. Por qué solo en los maxilares.....	37
6.6. INDICACIONES MÉDICAS PARA LOS BISFOSFONATOS.....	39
6.6.1. Bisfosfonatos intravenosos y metástasis óseas.....	39
6.6.2. Bisfosfonatos intravenosos y la hipercalcemia maligna.....	41
6.6.3. Bisfosfonatos orales y la enfermedad de Paget.....	42
6.6.4. Bisfosfonatos orales y osteoporosis.....	43
6.7. manifestaciones clínicas de la osteonecrosis inducida por bisfosfonatos.....	48
6.8. Bisfosfonatos intravenosos.....	49
6.9. Bisfosfonatos orales.....	50
7. FACTORES DE RIEGO PARA DESENCADENAR OSTEONECROSIS.....	51
7.1. Exámenes de laboratorio.....	53
7.2. sistema de estadificación para la osteonecrosis de los maxilares inducida por bisfosfonatos.....	56
7.3. Diferentes modalidades de tratamiento.....	56
8. PLASMA RICO EN FIBRINA.....	61
8.1. Historia de los concentrados plaquetarios.....	64

	10
8.2. Desarrollo del PRF desde el PRP.....	66
8.3. Componentes celulares de PRF.....	68
9. MATERIALES Y METODOS.....	71
9.1 Descripción de la técnica.....	72
10. DISCUSIÓN.....	75
11. CONCLUSION.....	81
12. PRESENTACION DE CASOS CLINICOS.....	82
13. BIBLIOGRAFIA.....	114

FOTOGRAFIAS

Fotografía 1 exploración extraoral.....	83
Fotografía 2 muestra la lesión en la región molar lado derecho con descarga de secreción purulenta en el mes de abril del 2016.....	84
Fotografía 3 tomografía computarizada. Corte coronal muestra la extensión de la lesión que compromete el conducto mandibular.....	84
Fotografía 4 exposición de la lesión después del levantamiento del colgajo mucoperiostico.....	85
Fotografía 5 lecho óseo con formación de un coagulo después del desbridamiento y retiro del hueso necrótico.....	85
Fotografía 6 resultado postoperatorio a los 30 días después del procedimiento que muestra un adecuado proceso de cicatrización.....	86
Fotografía 7 tomada un año después del procedimiento. Muestra nuevamente la formación de un tracto fistuloso y exposición ósea.....	86
Fotografía 8 ortopantomografía que muestra la extensión de la lesión hacia el borde basal.....	87

Fotografía 9 cortes axiales y coronales en cone beam.....	87
Fotografía 10 reconstrucción 3D.....	88
Fotografía 11 tomografía volumétrica.....	88
Fotografía 12 obtención de las muestras de sangre.....	89
Fotografía 13 colocación inmediata de los tubos y centrifugado inmediato a 2700 rpm.....	89
Fotografía 14 infiltración anestésica.....	90
Fotografía 15 levantamiento del colgajo y exposición de la lesión.....	90
Fotografía 16 desbridamiento y remoción del tejido óseo necrótico.....	91
Fotografía 17 hueso vital remanente después de eliminar el secuestro óseo...	91
Fotografía 18 obtención del coagulo de fibrina. Recortando desde el inicio de la porción eritrocitaria.....	92
Fotografía 19 colocación del coagulo de fibrina en la caja quirúrgica.....	92
Fotografía 20 conformación de membranas de PRF.....	93
Fotografía 21 colocación del coagulo de fibrina en la profundidad del defecto óseo.....	93
Fotografía 22 colocación de la membrana de PRF para cubrir la superficie del defecto.....	94
Fotografía 23 reposición de colgajo y cierre de la herida sin tensión.....	94
Fotografía 24 control postquirúrgico a los 30 días se observa el favorable proceso de cicatrización.....	95
Fotografía 25 control postquirúrgico a los seis meses. Se observa total cicatrización de los tejidos blandos.....	95

Fotografía 26 control postquirúrgico a los 12 meses. Se observan tejidos blandos en excelentes condiciones con resultados estables en el tiempo.....	96
Fotografía 27 radiografía panorámica 12 meses después del tratamiento.....	96
Fotografía 28 cortes tomograficos sagitales 12 meses después de la cirugía.....	97
Fotografía 29 cortes tomograficos sagitales, axiales y coronales.....	97
Fotografía 30 aspecto extraoral.....	99
Figura 31 presencia de secuestro óseo y secreción purulenta.....	100
Fotografía 32 radiografía lateral de cráneo.....	101
Fotografía 33 corte axial tomografía computarizada.....	101
Fotografía 34 corte sagital tomografía computarizada.....	102
Fotografía 35 corte coronal tomografía computarizada.....	102
Fotografía 36 reconstrucción 3D.....	103
Fotografía 37 obtención de las muestras de sangre.....	104
Fotografía 38 colocación y centrifugado inmediato de los tubos a 2700 rpm por 12 minutos.....	104
Fotografía 39 levantamiento del colgajo mucoperiostico y presencia de mayor exposición de la lesión.....	105
Fotografía 40 y 41 remoción de secuestro óseo y presencia de tejido de granulación.....	105
Fotografía 42 lavado de la cavidad con solución antibiótica ampicilina más sulbactan 1.5 gramos.....	106
Fotografía 43 hueso remanente sano después del desbridamiento y limpieza quirúrgica.....	106

Fotografía 44 preparación de los coágulos de fibrina.....	107
Fotografía 45 conformación de las membranas de fibrina.....	107
Fotografía 46 colocación de coágulo de fibrina en la profundidad del defecto óseo.....	108
Fotografía 47 colocación de membranas de PRF y reposición del colgajo.....	108
Fotografía 48 cierre de la herida libre de tensión.....	109
Fotografía 49 control postquirúrgico a los 30 días postoperatorios.....	109
Fotografía 50 control postoperatorio a los 6 meses. Se observa excelente cicatrización de los tejidos blandos.....	110
Fotografía 51 control postquirúrgico a los 12 meses. Se observan tejidos blandos en excelente condiciones con resultados estables en el tiempo.....	110
Fotografía 52 radiografía panorámica 12 meses después del tratamiento.....	111
Fotografía 53 tomografía volumétrica de haz cónico corte sagital.....	111
Fotografía 54 cortes coronales tomografía volumétrica de haz cónico.....	112
Fotografía 55 cortes axiales tomografía volumétrica de haz cónico.....	112
Fotografía 56 reconstrucción 3D postquirúrgico 1 año.....	113

1. INTRODUCCIÓN

La osteonecrosis de los maxilares es una complicación del tratamiento con drogas antiresortivas que ha sido reconocida desde el año 2003 (Norholt SE, 2016). Los bifosfonatos son drogas derivadas de los pirofosfatos, que son reguladores endógenos inorgánicos de la mineralización. Son utilizadas principalmente para el tratamiento de diversas patologías como la osteoporosis, y enfermedades malignas asociadas con la hipercalcemia, mieloma múltiple y las metástasis esqueléticas a partir de tumores sólidos. (Jarnbring, y otros, 2015) Actúan inhibiendo el remodelado óseo por inactivación del osteoclasto, debido a la sustitución en su estructura química de un átomo de oxígeno por uno de carbono, resultando en una disminución de la reabsorción ósea.

La primera generación de bifosfonatos fue introducida en el mercado en 1970 en Estados Unidos, representada por su droga modelo Etidronato (Didronel), utilizada como tratamiento en la enfermedad de Paget. (Marx, 2011). Posteriormente, apareció para la década de los 90, una segunda generación representada por el pamidronato, mucho más potente. Finalmente, surgió una tercera generación constituida por el zolendronato, más fuerte que sus dos antecesores.

El uso prolongado de bifosfonatos, inducen a la necrosis avascular de los maxilares, debido a que son fármacos antiresortivos, antiangiogénicos, y de almacenamiento, pudiendo permanecer en el tejido óseo por más de once años. De esta manera, se puede presentar la osteonecrosis de los maxilares, la cual se define como una condición que se caracteriza por la exposición ósea en el maxilar y mandíbula que persiste por un periodo mayor a ocho semanas en un paciente sin antecedentes de haber recibido radioterapia en la zona del cuello

(Marx, 2011), pero en tratamiento reciente con bifosfonatos, a partir de un factor desencadenante como una extracción dental, apicectomía, colocación de implantes dentales osteointegrados, mala adaptación protésica, incluso de manera espontánea.

El primer caso descrito de osteonecrosis de los maxilares inducida por bifosfonatos, lo realizó Robert Marx en el año 2002, cuando observó lesiones repetidas y similares en 36 pacientes, que tenían como antecedente personal, el uso de bifosfonato oral e intravenoso como tratamiento para el cáncer con metástasis ósea y osteoporosis.

El objetivo del tratamiento en la osteonecrosis de los maxilares inducida por bifosfonatos, es controlar el dolor, detener la progresión de la infección, y limitar la extensión de la necrosis ósea (Marx, 2011) proporcionándole al paciente una mejoría en su calidad de vida. Sin embargo, por ser un fármaco cuyo depósito dentro del hueso es por tiempo prolongado, se dificulta la evolución favorable. En consecuencia, el manejo de los pacientes con esta condición es controversial, ya que muchos procedimientos se han propuesto, sin embargo no se ha establecido alguno que permita resolver de manera definitiva estas lesiones (Aghaloo, Hazboun, & Tetradis, 2015).

2. JUSTIFICACION

La terapia con bifosfonatos mejora la condición sistémica en pacientes con cáncer, osteoporosis, mieloma múltiple, osteoporosis entre otros. Sin embargo, como efectos adversos, en mucho de los casos, provocan lesiones en los maxilares, que se caracterizan por necrosis óseas extensivas acompañadas de dolor, infección, incluso pérdida de la función que deterioran la calidad de vida del paciente. Los tratamientos actuales, buscan detener la progresión de la enfermedad, y mejorar los síntomas. Por esta razón se evaluará la aplicación de PRF como terapia coadyuvante en esta patología.

3. OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GENERAL

Evaluar la eficacia de la aplicación del plasma rico en fibrina y factores de crecimiento en las lesiones de osteonecrosis de los maxilares inducida por bifosfonatos como terapia adyuvante.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Analizar diferentes estudios sobre la aplicación de plasma rico en fibrina como terapia coadyuvante en las osteonecrosis de los maxilares inducida por bisfosfonatos y estudiar los efectos beneficiosos de la liberación de factores de crecimiento que contribuyen a la curación de las heridas y mejoría de los síntomas en pacientes con osteonecrosis de los maxilares inducida por bifosfonatos.

- Evaluar que la aplicación de PRF, contribuye a mejorar la calidad de vida del paciente.
- proponer que otras generaciones de cirujanos orales y máxilofaciales tomen en cuenta este estudio retrospectivo y presentación de casos clínicos, como referencia para investigaciones futuras de la aplicación de PRF en lesiones de osteonecrosis inducida por bifosfonatos.

4. MARCO TEORICO

4.1 EMBRIOLOGÍA DE LOS MAXILARES

En el embrión humano, todos los órganos incluidos las estructuras de la cabeza y el cuello, se desarrollan a partir de tres capas germinales que son el ectodermo, el mesodermo y el endodermo. Estas capas germinales se forman durante la gastrulación, un proceso de diferenciación que se produce al comienzo de la semana tres. Una vez que se ha completado la gastrulación, la formación primordial, comienzan las etapas más tempranas de los órganos, al final de la semana 8 se ha completado la organogénesis, y durante el tiempo restante del embarazo (periodo fetal) los órganos continúan creciendo y madurando. (Kademani, 2016)

La formación y desarrollo de los elementos componentes del aparato masticatorio se asocia íntimamente a la formación y crecimiento de la cara. Esta, a su vez, está directamente relacionada a la formación de los arcos branquiales, representados por crestas o barras arqueadas, separadas por surcos que aparecen, durante la cuarta semana, en la superficie ventrolateral de la cabeza embrionaria. Los arcos branquiales corresponden a las branquias de los peces y de algunos anfibios, en que los arcos son separados por hendiduras, a través de los cuales circula agua para la respiración. Cada arco contiene un esqueleto cartilaginoso y un vaso sanguíneo (arco aórtico) que une las aortas dorsal y ventral; además, hay músculos y nervios. (Ferreira, 2004)

Externamente dichos arcos son revestidos por el ectodermo e internamente por el endodermo, quedando el mesénquima interpuesto a los dos folletos. En el embrión humano se desarrollan cinco arcos separados por cuatro surcos

branquiales ectodérmicos. En el mismo nivel de estos surcos externos el endodermo de la faringe presiona el mesénquima para los lados y se invagina para constituir la bolsa faríngea o branquial. El endodermo de cada bolsa y el ectodermo de cada surco, al establecer contacto, se unen y las delgadas láminas así formadas raramente se rompen para completar la condición de hendidura. (Ferreira, 2004)

El primer arco branquial se bifurca dando origen a los proceso maxilar y mandibular que, conjuntamente con el proceso frontonasal, contribuyen para la formación de la boca propiamente dicha, los labios carrillos y fosas nasales. De esta manera en un embrión de cuatro semanas, el estomodeo o boca primitiva, de origen ectodérmico, está limitado superiormente por el proceso frontonasal, lateralmente, por el proceso mandibular, y; al fondo, por la membrana bucofaríngea. (Ferreira, 2004)

La región del paladar se origina, en su mayor extensión, por la proliferación de procesos maxilares, excepto en la región anterior formada a expensas del proceso nasal medial y que se constituye la premaxila, el septo nasal surge como expansión caudal de la eminencia frontal, la cual se funde posteriormente a los procesos palatinos. (Ferreira, 2004)

En la formación de los elementos constituyentes del aparato masticatorio contribuyen el primero y el segundo arco branquial, también denominados. Respectivamente, arco mandibular y arco hioideo, el componente cartilaginoso del primer arco branquial está constituido por el cartílago de Meckel y por una pequeña expansión dorsal denominada proceso maxilar. Ambas porciones cartilaginosas regresionan con el desarrollo, permitiendo solamente una diminuta porción del cartílago de Meckel, que formara el yunque y el martillo, la mandíbula

se forma secundariamente, por un proceso de osificación membranosa. (Ferreira, 2004)

El hueso se forma a partir del mesénquima a través de un proceso fisiológico de osificación membranosa o endocondral. La osificación endocondral supone la formación inicial de un molde cartilaginosa que posteriormente se reemplaza por hueso. La matriz cartilaginosa se calcifica una vez que se ha producido la invasión vascular. Esta invasión vascular aporta células mesenquimales indiferenciadas que evolucionaran a osteoblastos, los osteoblastos producen el osteoide que posteriormente se calcifica formando espículas de hueso trabecular. Dichos osteoblastos en un día producen una lámina de osteoide de 1 micra de espesor, seguido de una fase de maduración de diez días, el hueso trabecular se dispone inicialmente como hueso inmaduro amorfo para después convertirse en hueso compacto. (Vila, 2004)

De una manera diferente, el hueso membranoso requiere un precursor cartilaginosa. Las células mesenquimales se diferencian directamente en osteoblastos que son formadores del osteoide que evolucionen a hueso mineralizado. El hueso endocondral forma los huesos largos del esqueleto, costillas, vertebra y la base del cráneo. El hueso membranoso incluye la bóveda craneal, la mayoría de los huesos faciales y la clavícula. Algunos huesos tales como esfenoides, mandíbula, temporal y occipital, parecen tener un origen mixto endocondral y membranoso. (Vila, 2004)

Se considera que el proceso reparativo del hueso se sigue la misma secuencia ontológica, es decir, el hueso endocondral fracturado formara un mole cartilaginosa en el callo de la fractura y en el membranoso se producirá una osificación directa en el foco de la fractura. De la misma forma, cuando son

utilizados como injertos, el hueso membranoso se incorpora formando hueso directamente, mientras que el injerto de origen endocondral se incorpora pasando por una fase intermedia de formación de cartílago. (Vila, 2004)

4.2 ANATOMIA DEL MAXILAR Y LA MANDIBULA

4.2.1 MAXILAR

Hueso par, localizado en el centro de la cara, inferiormente al hueso frontal y al etmoides y anteriormente al proceso pterigoides del hueso esfenoides y a los huesos palatinos. El maxilar está compuesto por un cuerpo y cuatro procesos. El cuerpo del maxilar, contiene en su interior el seno maxilar, tiene forma de pirámide triangular, presentando, por lo tanto, tres caras y una base. (Alves, 2009)

El proceso alveolar contiene los alveolos dentarios, que se evidencian en las eminencias alveolares, de las cuales la mayor, habitualmente, es la canina. Al retirar los dientes se puede observar que los alveolos dentales se encuentran separados por septos interalveolares. En alveolos de dientes que presentan más de una raíz, se observan los septos interradiculares. (Alves, 2009)

4.2.2 MANDIBULA

La mandíbula es un hueso impar, simétrico, que forma el tercio inferior de la cara. Este hueso está constituido por un cuerpo arqueado, en forma de herradura y por dos ramas, que se desprenden de los extremos posteriores del cuerpo, siguiendo una dirección craneal. Sirve como sitio de inserción para varios músculos, incluyendo los de la masticación y se articula a través de la cabeza de la mandíbula con la fosa mandibular, formando bilateralmente las articulaciones temporomandibulares. (Alves, 2009)

En la mandíbula se desplaza el nervio alveolar inferior dentro del conducto mandibular. Este canal empieza en la superficie medial de la mandíbula posterior y detrás de la línula. El haz neurovascular desciende de forma inferior a su posición más baja del primer molar y luego asciende de nuevo. De manera lateromedial, el canal está más cerca a la placa cortical en el tercer molar con la mayor distancia bucal al primer molar. En sentido anterior el nervio sale al foramen mentoniano en la superficie externa de la mandíbula cerca del ápice del primer y segundo premolar. Cuando la osteonecrosis de los maxilares se extiende más allá del proceso alveolar mandibular esta estructura vasculonerviosa queda afectada de manera importante. (Kademani, 2016).

5. PRINCIPIOS DE BIOLOGÍA ÓSEA

El hueso es un tejido dinámico, sensible a una variedad de factores y con una capacidad inherente que le permite la transcripción de estímulos mecánicos en señales bioquímicas y que, por tanto, mejora su capacidad para adaptarse y mantener las necesidades fisiológicas de la estructura ósea. Este potencial adaptativo es el resultado de eventos anabólicos y catabólicos y estrechamente regulados y sinérgicos que conducen a un adecuado metabolismo y homeostasis del esqueleto estructural. (Sonick, 2012)

Existen múltiples factores que ejercen un efecto en este sistema, por ejemplo, bioquímicos, hormonales, celulares, biomecánicos que colectivamente van a determinar la calidad del hueso. Clínicamente la calidad del hueso se percibe como una característica importante que dicta las propiedades mecánicas del hueso a través del tiempo. Dentro del esqueleto, tales características varían de una zona a otra y son determinadas por, entre otras muchas cosas, la densidad celular y conectividad, la densidad ósea, la macro y microarquitectura ósea, y las propiedades de la matriz orgánica e inorgánica. (Sonick, 2012)

Por lo tanto, el éxito de la terapia de implantes es influenciado por la comprensión de los principios básicos biológicos y fisiológicos de hueso, ya que esto ayudara al cirujano en la selección de las técnicas apropiadas para mejorar la homeostasis ósea perimplantaría. (Sonick, 2012).

5.1 DESARROLLO OSEO

Durante la embriogénesis, el esqueleto se forma ya sea por un proceso directo o indirecto de osificación. En el caso de la mandíbula y el maxilar superior, las células progenitoras mesenquimales se condensan y experimentan una diferenciación directa en osteoblastos, proceso conocido como osteogénesis intramembranosa. En contraste, el cóndilo mandibular, los huesos largos y las vértebras se forman inicialmente a través de una plantilla de cartílago, que sirve como un esbozo que es gradualmente remplazado por hueso. La formación de hueso cartílago-dependiente y el proceso de crecimiento se conoce como osteogénesis endocondral. El hueso alveolar perdido como resultado de una lesión, enfermedad o trauma, atraviesa un proceso de reparación que es esencialmente una combinación de procesos osteogénicos, endocondrales e intramembranosos complementarios (Sonick, 2012).

5.2 CÉLULAS ÓSEAS

Dentro del hueso, es posible identificar diferentes componentes celulares. Las diferentes poblaciones celulares diferenciadas incluyen las células precursoras de osteogénesis, osteoblastos, osteoclastos, osteocitos, y elementos hematopoyéticos de la médula ósea. Los osteoblastos son, en última instancia, las células responsables de la formación de los huesos. Ellos sintetizan los componentes de la matriz orgánica y median la mineralización de la matriz. Los osteoblastos se localizan en las superficies óseas y realizan la deposición de matriz activa y, cuando dicha actividad de formación ósea llega a su fin, algunos osteoblastos se diferencian en osteocitos, mientras que otros permanecen en las superficies del periostio o endostio como células de revestimiento, son células

alargadas que cubren una superficie de tejido óseo y no muestran actividad sintética. (Sonick, 2012)

Los osteocitos poseen forma de estrella y se encuentran atrapados dentro de la matriz ósea mineralizada en espacios conocidos como lagunas. Mantienen una red de procesos citoplasmáticos conocidos como dendritas. Dichas proyecciones citoplasmáticas osteocíticas se extienden a través de compartimientos cilíndricos encerrados comúnmente denominados como canalículos. Ellos llegan a diferentes áreas contactando vasos sanguíneos y otros osteocitos. (Sonick, 2012)

La red de osteocitos es por lo tanto, un canal de comunicación extracelular e intracelular que es sensible al nivel de la membrana debido al estrés causado por la dirección de fluido dentro de los espacios de los canalículos como el resultado de estímulos mecánicos y la deformación del hueso. Las señales mecánicas son traducidas en mediadores bioquímicos que contribuyen a la orquestación de eventos anabólicos y catabólicos dentro del hueso. Esta disposición les permite a los osteocitos participar en la regulación de la homeostasis del calcio en la sangre y detectar la carga mecánica y transmitir la información a otras células dentro del hueso para posteriormente orquestar funciones osteoblásticas y osteoclásticas. (Sonick, 2012)

La actividad de reabsorción ósea está constantemente ligada a la reabsorción ósea que es iniciada y mantenida por los osteoclastos. Los osteoclastos son células especializadas multinucleadas que se originan en la línea hematopoyética de monocitos-macrófagos. Estas células tienen la capacidad para desarrollarse y adherirse a la matriz ósea para luego secretar ácidos y enzimas líticas que degradan y descomponen los minerales y componentes

orgánicos del hueso y el cartílago calcificado. El proceso de degradación de la matriz da como resultado la formación de un compartimiento extracelular especializado conocido como *laguna de Howship*. (Sonick, 2012)

5.3 COMPOSICION DEL HUESO

El hueso es un tejido conjuntivo especializado que está compuesto de elementos orgánicos e inorgánicos. La matriz orgánica del hueso constituye aproximadamente el 30-35% del peso total del hueso y está formado de 90% de colágeno tipo I y el 10% restante se compone de proteínas no colágenas, proteoglicanos, glicoproteínas, hidratos de carbono y lípidos. La matriz orgánica es sintetizada por los osteoblastos, y cuando aún se encuentra sin mineralizar, es conocida como osteoide. (Sonick, 2012)

Dentro de las fibras de colágeno, se produce la nucleación mineral en forma de iones de calcio y fosfato que se establecen y forman, en última instancia, cristales de hidroxiapatita. Las proteínas no colágenas junto con la superficie de las fibras colágenas ayudan a la propagación del mineral y la mineralización completa de la matriz. La iniciación de la nucleación mineral dentro del osteoide se produce normalmente dentro de unos pocos días de la secreción, pero la terminación y maduración a través de la propagación de cristales de hidroxiapatita es completado en el transcurso de varios meses y como se sintetiza una nueva matriz, un frente un frente de mineralización se forma claramente y se dibuja con facilidad con el uso de marcadores óseos de fluorocromo. Además de proporcionar al hueso la resistencia y la rigidez para resistir la carga y proteger los órganos altamente sensibles, la mineralización del osteoide permite el almacenamiento, de minerales que contribuyen a la homeostasis sistémica. (Sonick, 2012)

5.4 METABOLISMO OSEO

La homeostasis del calcio es de gran importancia para muchos procesos fisiológicos necesarios para mantener la salud. El equilibrio de las concentraciones séricas del calcio ionizado en sangre es el resultado de una compleja interacción entre la hormona paratiroidea (PTH), vitamina D, y calcitonina. El ingreso del calcio desde la dieta y desde los huesos, y su excreción a través de la orina y del tracto gastrointestinal, mantienen su homeostasis. La vitamina D esta implicada en la absorción del calcio, mientras que la PTH, estimula la liberación de calcio de los huesos, reduce su excreción desde el riñón y ayuda a la conversión de la vitamina D en su forma biológicamente activa (1,25-dihydroxycholecalciferol). La disminución en la ingesta de calcio y de vitamina D y la deficiencia de estrógenos también puede contribuir a la deficiencia de estrógenos también puede contribuir a la deficiencia de calcio. (Sonick, 2012)

Estos factores hormonales tiene un impacto importante en la tasa de reabsorción ósea, la falta de estrógenos incrementa la reabsorción del hueso, al tiempo que disminuye la formación de hueso nuevo. La apoptosis de los osteocitos ha sido, por tanto, documentada en la deficiencia de estrógenos. Además de los estrógenos, el metabolismo del calcio juega un papel significativo en el recambio óseo, de este modo, la deficiencia de calcio y vitamina D conducen a la disminución de la deposición de hueso. También es bien sabido que las glándulas paratiroides reaccionan a niveles bajos de calcio secretando PTH, lo que aumenta la reabsorción ósea para asegurar niveles suficientes de calcio en la sangre. (Sonick, 2012).

5.5 MODELADO Y REMODELADO OSEO

El hueso es un tejido altamente dinámico que posee la capacidad de adaptarse según las necesidades fisiológicas. Por lo tanto el hueso ajusta sus propiedades de acuerdo a los requerimientos metabólicos y mecánicos. El mecanismo de adaptación esquelética es realizado principalmente por procesos de reabsorción y formación ósea denominados generalmente como remodelado óseo. (Sonick, 2012)

El hueso es reabsorbido por los osteoclastos, después de lo cual, el nuevo hueso es depositado por las células osteoblásticas. Desde la perspectiva del remodelado óseo, se ha propuesto que los osteoclastos pueden reconocer y dirigirse a los sitios del esqueleto que poseen integridad mecánica comprometida e iniciar el proceso de remodelado óseo con el propósito de inducir la generación de hueso nuevo que sea mecánicamente competente. El proceso de remodelado óseo tiene lugar en las unidades óseas multicelulares (BMUs). (i) Una BMU está compuesta por un frente de osteoclastos que residen en la superficie del hueso recién reabsorbido denominado frente de reabsorción, (ii) un compartimiento que contiene vasos y pericitos y (iii) una capa de osteoblastos que presentan la matriz orgánica recién formada conocida como el frente de deposición (Sonick, 2012)

Uno de los mecanismos de conexión mejor estudiados en el remodelado óseo es la activación de los osteoclastos mediada por el ligando del receptor activador para el factor nuclear κ B (RANKL). RANKL es una citosina producida por los osteoblastos y otras células, por ejemplo, linfocitos y reside en la superficie de dichas células. Las células producen RANKL en respuesta a hormonas sistémicas (dihidroxitamina D3) y citosinas como por ejemplo, la interleucina [IL]6. (Sonick, 2012)

El contacto celular entre células que expresan RANKL y de precursores de los osteoclastos que expresan el receptor activador del factor kB ligando (RANK) inducen la diferenciación, fusión y activación de los osteoclastos. La modulación de este mecanismo de unión se produce a través de una molécula conocida como osteoprotegerina (OPG). La OPG se une al RANKL antes de que se tenga una oportunidad de unirse al RANK. Por lo tanto, la OPG suprime la capacidad de aumentar la resorción ósea. La OPG ha sido propuesta como un agente terapéutico atractivo para el tratamiento de trastornos óseos, particularmente la osteoporosis, ya que representa un mecanismo seguro y controlado para modificar la tasa de remodelación ósea. (Sonick, 2012)

5.6. CICATRIZACION OSEA

Los fenómenos que tienen lugar durante la cicatrización normal de una herida de las partes blandas (por ejemplo, inflamación, fibroplasia y remodelación) también se producen durante la reparación del hueso lesionado. No obstante, a diferencia de los tejidos blandos, los osteoblastos y osteoclastos también están involucrados en la reconstrucción y remodelación del tejido osificado dañado. (Hupp, Cirugía Oral y Maxilofacial Contemporanea , 2014)

Las células osteogénicas (osteoblastos), importantes para la cicatrización ósea, derivan de tres posibles fuentes, periostio, endostio y células mesenquimatosas pluripotenciales circulantes. Los osteoclastos que derivan de las células precursoras monocíticas, actúan reabsorbiendo el hueso necrótico, así como el hueso que precisa ser remodelado. Luego los osteoblastos depositan el osteoide, que si se mantiene inmóvil durante la curación, se suele calcificar. (Hupp, Cirugía Oral y Maxilofacial Contemporanea , 2014)

Los términos primera intención y segunda intención son apropiados para describir la reparación del hueso. Si este se fractura y sus extremos están separados por más de 1 mm, el hueso cura por segunda intención; es decir, durante la fase fibroblástica de la cicatrización se deposita una gran cantidad de colágeno para rellenar la solución de continuidad ósea. De hecho, los fibroblastos y osteoblastos producen tal cantidad de matriz fibrosa que esta se extiende de forma circunferencial más allá de la zona de fractura para formar lo que se denomina callo óseo. En condiciones normales, el tejido fibroso se osifica, incluido el callo. Durante la fase de remodelación, el hueso que había sido producido de forma desordenada se reabsorbe por los osteoclastos, y los osteoblastos depositan el nuevo hueso destinado a resistir las tensiones de bajo grado que se aplican sobre el nuevo hueso. (Hupp, Cirugía Oral y Maxilofacial Contemporánea, 2014)

La cicatrización del hueso por primera intención tiene lugar cuando existe una fractura incompleta, de tal forma que los extremos óseos no están totalmente separados entre sí, (fractura en tallo verde), o cuando el cirujano reaproxima íntimamente la fractura y la estabiliza con rigidez (reducción anatómica de la fractura). En ambas situaciones se produce escasa cantidad de tejido fibroso en el foco de fractura, teniendo más lugar una rápida osificación con una mínima formación de callo. Existen dos factores esenciales para una curación correcta del hueso: la vascularización y la inmovilización. El tejido conjuntivo que se forma en la fractura ósea precisa una elevada vascularización. Si la vascularización o el aporte de oxígeno no son adecuados, se formara cartílago en lugar de hueso. Es más, si la vascularización o el aporte de oxígeno son deficientes, no se

producirán la condricificación ni la osificación del tejido fibroso. (Hupp, Cirugía Oral y Maxilofacial Contemporanea , 2014)

Si se aplican sobre el hueso ciclos continuos o repetidos de cierta tensión, se estimula la osteogenesis osteoblástica. El hueso se forma en perpendicular a las líneas de tensión, para ayudar a soportar las fuerzas aplicadas sobre él, lo que es la base del concepto de matriz funcional en la remodelación ósea. No obstante, si se aplican fuerzas excesivas o torque sobre el foco de fractura, se producirá la movilidad de la zona. Esta movilidad dificulta la vascularización de la herida y favorece la formación de cartílago o tejido fibroso en lugar de hueso a lo largo de la línea de fractura; en una fractura contaminada, favorece la infección de la herida. (Hupp, Cirugía Oral y Maxilofacial Contemporanea , 2014)

6.0 DESCRIPCIÓN E HISTORIA DE LA OSTEONECROSIS INDUCIDA POR BISFOSFONATOS

6.1 QUE ES LA OSTEONECROSIS DE LOS MAXILARES

La osteonecrosis de los maxilares inducida por bisfosfonatos es una condición caracterizada por la exposición de hueso en la mandíbula o en el maxilar que ha persistido por más de 8 semanas en un paciente que recientemente ha tomado bisfosfonatos y no tiene historia de radioterapia de los maxilares (Marx 2011). Sin embargo mientras la exposición de hueso es en efecto muerte (osteonecrosis), la muerte ósea es el resultado secundario de la toxicidad en el hueso por los bisfosfonatos. (Marx, 2011)

Clínicamente, la enfermedad se presenta como una exposición alveolar que ocurre espontáneamente o se presenta seguido a un procedimiento quirúrgico invasivo tal como una extracción dental, cirugía periodontal, apicectomía, o la

colocación de un implante dental. Esta enfermedad se manifiesta más en los maxilares (Kos, Kuebler, Luczak, & Engelke, 2010). Estos datos no han sido reportados en otros sitios esqueléticos, sin embargo reportes recientes han identificado fracturas de fémur causadas por terapias prolongadas por más de seis años con alendronatos (Fosamax, Merck). (Marx, 2011)

La osteonecrosis de los maxilares siempre se inicia en el hueso alveolar y se extiende hacia la rama mandibular o el hueso basilar. Ocasionalmente los signos subclínicos tempranos, son pérdida de la lámina dura o ensanchamiento del espacio del ligamento periodontal, particularmente en asociación con los molares. (Marx, 2011)

6.2 REPORTE TEMPRANO DE LA OSTEONECROSIS DE LOS MAXILARES INDUCIDA POR BISFOSFONATO

La osteonecrosis de los maxilares inducida por bisfosfonatos fue descrita por primera vez por Marx y Stern en el año 2002, en este tiempo este fue un curioso hallazgo de la exposición, la no curación del hueso, cuando el desbridamiento fue realizado la condición empeoró llevando a cantidades mayores de exposición ósea (Dohan et al., 2006a). Todos aquellos pacientes describieron que recibieron pamidronato para el control de las metástasis óseas por tumores primarios malignos (Jarnbring et al., 2015). La primera profesión en notificar formalmente esta complicación relacionada con esta droga fue la cirugía oral y maxilofacial por Robert Marx en año 2003 en el *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* (JOMS), en el cual se describieron 36 casos asociados con bisfosfonatos intravenosos. (Pamidronato o zolendronato) (Marx, 2011).

6.3 MECANISMO DE ACCION Y FARMACOCINETICA DE LOS BISFOSFONATOS

Los bisfosfonatos en el pasado fueron llamados disfosfonatos una terminología que llevo a cierta confusión, los bisfosfonatos están relacionados con los pirofosfatos compuestos, los cuales son utilizados como agentes antitártaro en las pastas dentales y como un radio nucleótido específico óseo como el tecnecio 99. (FLEISHER, K. E; CHAN, K. C.; AMINTAVAKOLI, 2016)Estos tienen una afinidad en los sitios donde hay recambio óseo activo, esto es evidente por su consumo en placas de crecimiento, sitios tumorales, injertos óseos y escaneo de rutina de los maxilares (Kuijpers, De Jong, Hamdy, & Richard Van Merkesteyn, 2011).

Los pirofosfatos son fácilmente descompuestos por hidrolisis y eliminados. Porque de su sustitución de carbono por oxígeno en la columna vertebral de la molécula, los bisfosfonatos son completamente resistentes a la hidrolisis, esto explica su acumulación en el hueso hasta por más de once años. En adición, la presencia de un grupo nitrógeno en el radical R2 incrementa su potencia y toxicidad, solo los bisfosfonatos que contienen nitrógeno son aquellos que producen osteonecrosis de los maxilares. (Marx, 2011)

Hay una lista de bisfosfonatos disponibles en la actualidad en los Estados Unidos, su indicación primaria, ruta de administración y potencia relativa. Didronel (etidronato) es un bisfosfonato antimineralización y el primer bisfosfonato en ser introducido en 1970. Este fue utilizado para el tratamiento de la calcificación hipertrófica que se desarrolla como resultado de la injuria ósea y para limitar la producción excesiva de hueso en la enfermedad de Paget. (Marx, 2011)

Skelid (tiludronato) es frecuentemente más prescrito en la actualidad para la enfermedad de Paget, este también es un bisfosfonato no nitrogenado. Fosamax (alendronato) es un bisfosfonato oral nitrogenado y la droga más comúnmente utilizada para la osteoporosis. Más de la mitad de los pacientes en los EE.UU quienes presentan osteonecrosis de los maxilares inducida por bisfosfonatos tomaron Fosamax para el tratamiento de la osteopenia más que la osteoporosis. (Marx, 2011)

Actonel (risedronato), es otro bisfosfonato oral nitrogenado, es el segundo comúnmente más prescrito para el tratamiento de la osteoporosis, un total de 6 millones de prescripción fueron dados con Actonel en el 2003. Ambos Fosamax y actonel tienen una vida media en el hueso de más de 11 años. Boniva (ibandronato). Otro bisfosfonato nitrogenado que tiene un tiempo de vida de más de 11 años en el hueso. Este es diferente al otro bisfosfonato este se prescribe para tomar una vez al mes para el tratamiento de la osteoporosis a una dosis de 150 mg o también se puede tomar diariamente a una dosis de 2.5 mg. (Marx, 2011)

Aredia (pamidronato), introducido en 1990 fue el primer bisfosfonato intravenoso para inhibir la resorción ósea relacionada con el cáncer en pacientes con mieloma múltiple y cáncer de mama metastásico así como también para revertir la hipercalcemia maligna. Aredia es generalmente administrado intravenosamente en la consulta del médico oncólogo a dosis de 90 mg para una infusión de 90 minutos cada 3 o 4 semanas, este otro bisfosfonato nitrogenado. (Marx, 2011)

Zometa (zolendronato) este es otro bisfosfonato nitrogenado incluso más potente, esta es una infusión que se administra por un periodo de 15 minutos en

una dosis igualmente potente de 4 mg cada 3 o 4 semanas. Aredia, en 90 mg por dosis se estima que 5000 veces más potente que el didronel. Zometa en 4 mg por dosis, se estima que es 10.000 veces más potente que el didronel. Todos los bisfosfonatos orales tienen una potencia estimada de 1.000 veces más que el didronel. Todos los bisfosfonatos tienen un tiempo de vida de más de 11 años en el hueso quizás incluso de por vida. (Marx, 2011)

La acción biológica fundamentalmente de los bisfosfonatos es inhibir la resorción del hueso y por lo tanto el recambio óseo y la renovación el cual en curso reduce los niveles de calcio sérico. La razón para este efecto antiosteoclastico o antiresorción es la inhibición o la muerte irreversible del osteoclasto. Sobre la administración intravenosa de aredia o zometa o sobre la administración de uno de los bisfosfonatos orales, estos están fácilmente atados en los cristales minerales o en cada superficie ósea. Dosis repetidas de los bisfosfonatos se acumulan en la matriz ósea. (Marx, 2011)

Durante el remodelado óseo normal, el osteoclasto reabsorbe el hueso e ingiere los bisfosfonatos, los cuales funcionan como un análogo del difosfato isoprenoide. Este lípido difosfato isoprenoide es esencial para la farnesilacion y geranilgeranilacion de la enzima trifosfato de guanósina, la cual previene la apoptosis del osteoclasto. Esta vía biosintética es también conocida como la vía del mevalonato. Microscópicamente el osteoclasto al ser observado pierde sus bordes cortantes en el sitio de resorción en la laguna de Howship se retrae de la superficie ósea y muere. (Marx, 2011)

Sin la resorción ósea y la concomitante liberación de proteínas de inducción ósea tales como las proteínas morfogenéticas (BMP) y factor de crecimiento similar a la insulina 1 y 2 (ILG1, y ILG2), el viejo hueso no es removido y no se forma el

nuevo osteoide. Así el hueso viejo sobrevive más allá del tiempo de vida programado. Porque el osteocito no es una célula inmortal, esta eventualmente muere conduciendo a la muerte ósea. La función del osteocito no es la de formar nuevo hueso, ya que esa es la función del osteoblasto, pero su actuación es la de ser un mecanoreceptor que mantiene la matriz mineral del hueso existente, por lo tanto si el osteocito sobrevive el dicta el remodelado óseo normal, esto además promueve la matriz mineral del hueso. (Marx, 2011)

Tal hipermineralización es observada en asociación con la toxicidad de los bisfosfonatos como la esclerosis de la lámina dura del esmalte seguido por una osteoesclerosis más generalizada en el hueso alveolar. Este mismo efecto biológico es el que se busca en el tratamiento de la osteoporosis utilizando bisfosfonatos orales. (Marx, 2011)

6.4 FARMACOCINETICA

Contribuyendo al problema clínico de la osteonecrosis inducida por bisfosfonatos su acumulación en la matriz ósea, solo el 0.64% de los bisfosfonatos orales se absorben en el intestino delgado, de esta cantidad, del 30% al 40% es eliminado por los riñones, por lo tanto solo el 0.50% queda disponible en el hueso, si es que los bisfosfonatos se toman con comidas la absorción es reducida. La vida media de circulación de los bisfosfonatos orales e intravenosos van de un rango de 0.5 horas a un máximo de 2 horas, atestiguando el consumo rápido dentro de la matriz ósea. (Marx, 2011)

Repetidas dosis se acumulan en la matriz ósea y estas pueden ser removidas solo por la resorción mediada por los osteoclastos como parte del ciclo de recambio óseo (Aghaloo et al., 2015). Debido a que los bisfosfonatos son tóxicos

para los osteoclastos y previenen el recambio óseo, esto representa un ejemplo perfecto de captura biológica, no importa que tú haces tú pierdes. Los bisfosfonatos se acumulan en el hueso, particularmente en los maxilares, y este no puede ser seguramente removido porque de estos efectos de toxicidad sobre el osteoclasto, el cual incrementa con cada dosis, por lo tanto la toxicidad ósea de los bisfosfonatos es por ambas partes la dosis y dependiente del tiempo. (Marx, 2011)

6.5 ¿POR QUÉ SOLO EN LOS MAXILARES?

La respuesta a esta pregunta requiere una observación cuidadosa de en donde la exposición ósea se desarrolla primero. El proceso alveolar, el radio de remodelación del hueso en varios sitios es diferente, se ha encontrado que la cresta alveolar se remodela 10 veces más que la tibia, 5 veces más que el borde basilar mandibular y entre 3 a 5 veces más que el hueso a nivel del canal mandibular. Como resultado el hueso alveolar de los maxilares tiene un gran consumo de bisfosfonatos y realmente se acumulan a grandes concentraciones. Estos estudios han demostrado que el hueso alveolar depende más de la resorción ósea por osteoclastos/remodelado y renovación que algún otro hueso del esqueleto adulto. (Marx, 2011)

Estos hallazgos son también consistentes con el gran consumo de radionucleotidos Tc 99m MDP observados en el diagnostico en base a escaneo óseo como dientes que están ortodonticamente movilizados en el alveolo. Parece que la fuerza de la oclusión normal coloca las fuerzas de compresión en el ápice de la raíz y la cresta de las bifurcaciones, pero coloca la tensión en la lámina dura a lo largo de los restos de las fibras del ligamento periodontal. El

remodelado de la lámina dura se ajusta al orden de estas fuerzas, la cual es una respuesta normal. (Marx, 2011)

Sin embargo si los pacientes han absorbido y acumulado suficiente cantidad de bisfosfonatos, la lámina dura no puede remodelarse y en lugar se hipermineraliza. El mismo tipo de incremento local en BMD es observado cuando los bisfosfonatos son tomados para el tratamiento de la osteoporosis. Esto explica el incremento de la esclerosis (Kim, Jung, Park, & Jung, 2013). Observada en la lámina dura y en ancho del espacio del ligamento periodontal Si los bisfosfonatos se acumulan en el hueso así como también continua la demanda para el remodelado óseo, o si algún trauma tal como el de una extracción dental, el hueso alveolar no puede responder con formación de nuevo hueso desde la resorción ósea osteoclástica seguida por una formación de nuevo hueso y se convierte en hueso necrótico. (Marx, 2011)

Sin embargo la osteonecrosis de los maxilares inducida por bisfosfonatos no solo se da en áreas dentadas también sobre torus y en pacientes parcial o totalmente edentulos (Siddiqi, Payne, & Zafar, 2009). La composición de un torus es densa, pobremente celular y un hueso cortical con poca vascularidad que tiene una alta tasa de recambio óseo y una mucosa suprayacente delgada. Aquí, incluso una pequeña reducción del recambio óseo resulta en una necrosis y descomposición de la mucosa. (Marx, 2011)

En paciente edentulos el simple acto de presión con la dentadura o incluso la masticación en rebordes edentulos causa una tasa significativa de resorción y remodelado óseo (Bodem, Kargus, Engel, Hoffmann, & Freudlsperger, 2015). Estos procesos han sido ampliamente reconocidos por los dentistas, quienes observan la reducción gradual de la altura del hueso alveolar edentulo tomando

lugar sobre los años, porque de la misma tasa de incremento de recambio y renovación, e incluso rebordes edentulos desarrolla osteonecrosis de los maxilares inducida por bisfosfonatos. (Marx, 2011)

6.6 INDICACIONES MÉDICAS PARA LOS BISFOSFONATOS

6.6.1 Bisfosfonatos intravenosos y metástasis ósea

A pesar de muchos efectos indeseables, el cáncer no puede reabsorber el hueso por sí solo. Lo que hace es reclutar osteoclastos para hacerlo. Varios estudios han mostrado que el cáncer puede reclutar ambas células precursoras de osteoclastos desde el hueso medular y estimular la reabsorción ósea, dentro del cual las células entonces proliferan. Un mecanismo local por el cual el cáncer absorbe el hueso es a través de su propia secreción de RANKL, así como también otros factores que estimulan los osteoclastos. (Marx, 2011)

El osteoclasto no reconoce que está siendo activado por un proceso patológico más que un proceso fisiológico. Esta constante secreción de citoquinas por el foco del cáncer en el hueso, estimula al osteoclasto para reabsorber cantidades significativas de hueso dentro del cual el cáncer crecer. Tal resorción inducida por el cáncer deja atrás todos los intentos de formación de nuevo hueso. Así el crecimiento del tumor eventualmente conduce a la muerte del paciente o pérdida de la integridad del hueso, dolor óseo severo, y fractura. (Marx, 2011)

El cáncer también explotar un mecanismo para reabsorber el hueso a través de la secreción de hormona paratiroidea conduciendo al síndrome paraneoplásico. Este es más comúnmente asociado con el carcinoma de células pequeñas de pulmón y menos comúnmente con el carcinoma escamoceular faríngeo, Mas síndromes paraneoplásicos resortivos óseos que causan resorción esquelética

difusa, resultando en hipercalcemia, sin embargo, parece que los depósitos metastásico, ellos son solo asociados con resorciones focales en el hueso con cavidades en muchos de los casos. (Marx, 2011)

La estrategia que ha sido desarrollada para inhibir al osteoclasto que responde a estas señales del cáncer es muy eficaz. Esencialmente Aredia y Zometa disminuyen la población de osteoclastos, si algunos de estos osteoclastos disponibles responden sin importar de cuan mucho RANKL u otros factores que activen el osteoclasto son secretados por el cáncer. Porque no se desarrollan cavidades de resorción, el cáncer es efectivamente limitado impidiendo su crecimiento. Aunque estas no son drogas anticancerígenas, Aredia y Zometa extienden la calidad y supervivencia de vida de estos depósitos de cáncer metastásico en el hueso. Por lo tanto su eficacia equilibra las complicaciones de osteonecrosis de los maxilares, particularmente si ellos pueden ser manejados y controlados. (Marx, 2011)

Recientemente pacientes con mieloma múltiple, cáncer de mama metastásico, cáncer de próstata metastásico, y otras formas de cáncer se benefician de Aredia y Zometa. Ahora la dosis original, frecuencia de administración, y dosis acumulativa total, están pensadas para superar las cantidades necesarias para una respuesta terapéutica y conducir a la complicación de osteonecrosis de los maxilares inducida por bisfosfonatos. (Marx, 2011)

6.6.2 Bisfosfonatos intravenosos y la hipercalcemia maligna

Aunque muchos tipos de cáncer pueden producir hipercalcemia, los que tienen más probabilidades de hacerlo son los carcinomas de células pequeñas del pulmón, mieloma múltiple, carcinoma de próstata y más raramente el carcinoma

faríngeo de células escamosas. Esto no es poco común para estos pacientes con esta condición que tienen niveles de calcio sérico que alcanzan de 14 a 18 mg/dL. Los síntomas de hipercalcemia incluyen confusión mental, letargo, dolor óseo profundo, constipación, dolor abdominal y algunas veces muerte por arritmia cardíaca. (Marx, 2011)

El cáncer produce hipercalcemia por uno de dos mecanismos. El primero, el cual no requiere de metástasis, es vía secreción de hormona paratiroidea dentro de la circulación por el tumor primario. Este péptido tiene perfecta o cercana duplicación de los sitios activos de hormona paratiroidea. Por lo tanto, el incremento de la absorción del calcio desde el intestino delgado, disminuye la excreción renal del calcio, y significativamente incrementa la resorción osteoclástica del hueso liberando calcio ionizado dentro de la circulación. De estas tres acciones, las cuales todas conducen al incremento de los niveles de calcio sérico, el incremento en general es más pronunciado por la resorción osteoclástica. Este mecanismo es uno de los empleados en la hipercalcemia maligna desde el cáncer faríngeo o de pulmón y representa un efecto endocrino. (Otto, 2016)

El segundo mecanismo es vía secreción de RANKL proteínas que estimulan la resorción ósea osteoclástica en múltiples sitios metastásico, induciendo la resorción local ósea. Este mecanismo es uno de los que produce la hipercalcemia asociada con mieloma múltiple, cáncer de mama metastásico, cáncer de próstata metastásico, y algunos otros cáncer que representan un efecto paracrino. Porque el común denominador en los dos efectos es la resorción osteoclástica, las drogas antiosteoclasticas fácilmente revierten la hipercalcemia. Se han tratado casos de hipercalcemia asociada con

malignidades faríngeas en pacientes con niveles de calcio sérico de más de 17 mg/dL. Una dosis de 4 mg de Zometa retorna los niveles de calcio sérico de 8.5 a 9.5 mg/dL (normal 8.5 a 11.5 mg/dL) dentro de 24 horas. (Marx, 2011)

Esta reversión dramática de la hipercalcemia y normalización de estos síntomas en tan corto tiempo es testimonio del rápido cierre de los osteoclastos desde los bisfosfonatos intravenosos y la dependencia de los niveles de calcio sérico, en la resorción de la matriz ósea mineral. Porque solo una dosis es requerida para normalizar el calcio sérico y quizás porque de la corta expectativa de vida de estos pacientes, la indicación para bisfosfonatos intravenosos no producirá osteonecrosis de los maxilares. (Marx, 2011).

6.6.3 Bisfosfonatos orales y enfermedad de Paget

La enfermedad de Paget del hueso es una condición por lo cual el recambio óseo, incluye resorción ósea y aposición de nuevo hueso, pero esta es dramáticamente acelerada, resultando en el desarrollo de la reducción de las fuerzas compresivas del hueso incrementando la vascularidad, dolor óseo y usualmente encontrando altamente elevados los niveles de fosfatasa alcalina en suero. Histológicamente el hueso exhibe agrandamiento, osteoblastos activos y numerosos osteoclastos activos, ambos indicativos de un ciclo de recambio óseo acelerado sin una regulación normal. (Marx, 2011)

Aunque se ha sospechado de una etiología viral, la causa de esta enfermedad, la cual afecta en primer lugar a adultos de 40 años permanece en el misterio. Por lo tanto la estrategia para la interrupción del remodelado óseo incontrolado con drogas antiosteoclasticas tal como los bisfosfonatos es una propuesta efectiva en la reducción del dolor óseo y la expansión así como la normalización

de los niveles de fosfatasa alcalina. Para este fin, todos los bisfosfonatos pueden ser efectivos en el manejo de la enfermedad, aunque Didronel y Skelid son los más utilizados. Hasta la fecha, no hay casos documentados de osteonecrosis de los maxilares que hayan sido reportados cuando ya sea que ambos de estos dos bisfosfonatos son utilizados para esta indicación. Esta ausencia es atribuida a dos factores. Estos bisfosfonatos particularmente no contienen nitrógeno en su grupo R-2 de su cadena y son por lo tanto menos potente y estos usualmente no se toman continuamente es decir con ciclos de periodos intermitentes. (Marx, 2011)

6.6.4 Bisfosfonatos orales y la osteoporosis

La osteoporosis es una enfermedad encontrada primariamente en adultos sobre los 45 años de edad. Esto ocurre en ambos hombre y mujeres pero es más común y severo en la mujer postmenopáusica, posiblemente debido a los efectos de la perdida de estrógenos en la diferenciación de células madres, resultando en una diferenciación de adipocitos sobre la diferenciación de osteoblastos, es necesario recordar que los hombres también producen estrógenos, aunque no a niveles altos suficiente para experimentar una disminución con la edad como significa para las mujeres después de la menopausia. (Marx, 2011)

Los efectos de la osteoporosis es un incremento de la fibrosis medular a expensas del hueso trabecular denso. El hueso se convierte progresivamente en hueso porotico, así como también el espesor de las dimensiones del estrato trabecular disminuye y las conexiones entre estos se pierden. El efecto clínico es la pérdida de las fuerzas compresivas que resulta en la reducción de la altura corporal desde compresión vertebral y riesgo de sufrir fracturas desde un menor

trauma o incluso de manera espontánea. Estas fracturas se curan lentamente e incluso no podrían curar del todo (Marx, 2011).

La fisiopatología primaria de la osteoporosis no es el metabolismo del calcio pero tampoco el recambio y la renovación ósea. Esto explica que estudios controlados han mostrado beneficios limitados a largo plazo desde el incremento de calcio en la dieta relacionado con la densidad mineral del hueso y prevención de las complicaciones (Gönen & Yılmaz Asan, 2017). Esto también subraya la estrategia y racionalidad del uso de bisfosfonatos en la osteoporosis. Las medidas para la osteopenia y osteoporosis utilizadas más ampliamente es el escáner de absorciometría de rayos x de energía dual que produce valores de BMD. La organización mundial de la salud y casi todos los ensayos clínicos de larga data han adoptado estas medidas como un estándar para determinar la eficacia de los bisfosfonatos y terapias alternativas. (Marx, 2011)

Estos también utilizados en largos estudios clínicos epidemiológicos que evalúan el riesgo para fractura de cadera o fractura vertebral y por profesionales de la salud que diagnostican osteopenia y osteoporosis. Los valores de referencia estándar, conocidos como *densidad ósea máxima*, es específico para la raza y el sexo y está basado en valores para una mujer adulta joven de 22 años +/- . Los valores más bajo de inicio y conclusión de BMD son encontrados en mujeres blancas, mientras que el radio de promedio de disminución es similar a través de ambos sexos y razas cerca de los 45 años. (Marx, 2011)

En esta edad el radio de BMD el declive se vuelve más pronunciado para ambos mujeres blancas y mujeres negras como resultado del declive de estrógenos en la postmenopausia. Sin embargo porque las mujeres blancas comienzan unos inicios mucho más bajos de BMD, ellas representan el grupo de mayor riesgo

después de la menopausia. Un diagnóstico de osteopenia y osteoporosis es arbitrariamente designado como una tasa dada de disminución de los valores pico de BMD. La raza y el sexo especifican los valores de BMD en mg/cm² para toda una población. Un valor de puntuación es calculado como el número de desviación estándar bajo el promedio pico BMD de una mujer blanca joven en quien se basa el estándar. Se calcula el puntaje AZ como el número de desviación estándar bajo el promedio máximo BMD de un adulto joven del mismo sexo y raza. La organización mundial de la salud designa como hueso "normal" al que tiene una puntuación mayor que -1 (menos que una desviación estándar bajo el promedio de valores de densidad ósea máxima de una mujer blanca joven). La osteopenia es designada como el hueso que tiene una puntuación T entre -1 y -2.5 y osteoporosis como una puntuación menos que -2.5. (Marx, 2011)

La organización mundial de la salud define la osteoporosis severa como una osteoporosis que incluye la presencia de una fractura que fue referida como no traumática, pero ahora está referida como una fractura frágil. Esta puntuación está basada específicamente en el máximo BMD de una mujer adulta joven. La organización mundial de la salud recientemente no tiene suficientes datos para crear una puntuación T precisa para mujeres blancas o para hombres de cualquier raza. (Marx, 2011)

Por lo tanto, la puntuación T en lugar de la puntuación Z son la referencia estándar para la osteoporosis para cada individuo. Sin embargo esta puntuación Z y T son aplicadas rutinariamente como medidas y lineamientos para casi todos los segmentos de la población. Los defectos de esta definición y de sus valores no deberían ser ignorados. Primero, la puntuación T no predice fracturas o correlaciona la progresión de la osteopenia u osteoporosis, segundo, el termino

osteopenia no se refiere a una enfermedad actual y ni los bisfosfonatos ni otras drogas están claramente especificadas por la FDA para el tratamiento de la osteopenia. Tercero, si una desviación estándar desde el máximo BMD en una mujer blanca de 22 años de edad está en el 16th percentil, entonces por definición el 16% de todas las mujeres, incluso en la edad de 22 años, tienen osteopenia; además, además si se evalúa a la edad de 80 años, cada mujer debería tener ya sea osteopenia u osteoporosis actual. (Marx, 2011)

Las medidas de BMD miden solo lo que su nombre implica que es, más ósea; esto no mide la conectividad del trabéculado del hueso, ni tampoco mide la resistencia a las fracturas del hueso, la cual es una función de la elasticidad y conectividad del trabéculado óseo. Porque los bisfosfonatos orales son medidos acorde su capacidad para estabilizar o mejorar los valores de BMD, entonces ellos pueden ser solo de eficacia limitada. Hay que recordar que los bisfosfonatos no añaden nuevo hueso, al contrario ellos actúan inhibiendo la formación de nuevo hueso. (Marx, 2011)

Su mecanismo de acción es para preservar y fortalecer el hueso existente por incremento de la mineralización, por lo tanto la mejoría de los valores de BMD. Todo esto es para decir que BMD presenta un medio crudo de seguimiento de la osteopenia y la osteoporosis y que los bisfosfonatos actualmente no direccionan el componente más importante de la osteopenia y la osteoporosis que es la fractura (Kaibuchi, Iwata, Yamato, Okano, & Ando, 2016). Sin embargo, a pesar de estos defectos, la puntuación T y Z representa un marcador de decisión útil en el manejo clínico de la osteoporosis dentro del contexto de toda la historia médica, historia de fármacos, sexo, edad, etc. La osteoporosis la cual permanece

como una enfermedad preocupante está asociada con alta morbilidad y algo de mortalidad. (Marx, 2011)

Se ha estimado que más de 14 millones de mujeres en los Estados Unidos son tratadas anualmente por osteoporosis con un bifosfonato oral. La evidencia inicial soporta la eficacia de los bisfosfonatos orales en el tratamiento de la osteoporosis. Representativo de esta evidencia, un estudio involucra el uso de Fosamax por más de 10 años mostrando incremento de BMD y la disminución en la incidencia de fractura vertebral durante los primeros tres años de tratamiento activo. Sin embargo los resultados a largo plazo de estos estudios así como también seguimientos multicentricos de 10 años de estudios por uno de los mismos investigadores principales indican que no se gana más prevención de fractura después de 5 años de uso de Fosamax, es decir aquellos que descontinúan Fosamax no experimentan más fracturas que quienes continúan con Fosamax, indicando que el uso continuo de Fosamax más allá de 3 a 5 años no se requiere para prevenir las fracturas relacionadas con osteoporosis. (Marx, 2011).

6.7 MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LA OSTEONECROSIS INDUCIDA POR BISFOSFONATOS

La osteonecrosis de los maxilares inducida por bisfosfonatos se refiere a una condición de exposición ósea en la mandíbula o en el maxilar que persiste por más de ocho semanas en un paciente quien recientemente ha tomado bisfosfonatos sin historia de terapia de radiación en los maxilares. El diagnóstico es basado en la clínica más que la evidencia radiología o histopatológica. (Otto, 2016)

Radiográficamente la condición se manifiesta ya sea por una apariencia normal o una idéntica ya sea a una osteomielitis bacteriana u osteorradionecrosis. Microscópicamente, la osteonecrosis de los maxilares inducida por bisfosfonatos presenta un cuadro que podría ser ya sea a la osteomielitis supurativa u osteorradionecrosis. Sin embargo, una biopsia representativa de hueso central identifica una distinta y única histopatología que subraya separadamente los mecanismos de cada una. La osteomielitis supurativa muestra células inflamatorias en el espacio medular, a menudo muestra hiperemia y trombosis de vasos sanguíneos en el espacio medular asociado como un hallazgo común de microorganismos anaerobios. El hueso necrótico y algún hueso reactivo viable son a menudo encontrados también. (Marx, 2011)

La osteorradionecrosis similarmente muestra hueso necrótico pero sin alguna inflamación de hueso medular (Arpornmaeklong, Kochel, Depprich, Kubler, Wurzler, 2004). En lugar, el espacio medular contiene colágeno pobre en células o acelular consistente con fibrosis medular y la bien documentada hipocelularidad, hipovascularidad, características hipoxica de un tejido irradiado. Los microorganismos colonizan la superficie del hueso pero no invaden los tejidos porque la osteorradionecrosis es un efecto de daño tisular por la radiación y este no es primariamente un proceso bacterial. (Marx, 2011)

La osteonecrosis inducida por bisfosfonatos, en contraste, muestra ya sea inflamación medular o fibrosis medular. En lugar, la medula tiene espacios medulares acelulares vacíos a lo largo con hueso necrótico con numerosas lagunas de Howship vacías. Los microorganismos en la superficie que son frecuentemente encontrados con hueso necrótico y a menudo prontamente un diagnostico impreciso de osteomielitis. La descripción clínica y la historia

permanecen como la mejor herramienta disponible para distinguir la osteonecrosis de los maxilares inducida por bisfosfonatos de otras condiciones de retraso de la curación del hueso y las heridas. (Marx, 2011).

6.8 BISFOSFONATOS INTRAVENOSOS

La osteonecrosis de los maxilares inducida por bisfosfonatos es un serio efecto de las drogas intravenosas como Aredia (pamidronato) o Zometa (Zolendronato), el cual es tomado para los depósitos metastásico que se originan del cáncer de mama o mieloma múltiple o menos frecuente del cáncer de próstata o incluso cáncer de pulmón. El más potente de todos el Zometa, cuando administrado a dosis recomendadas de 4 mg por mes, podría producir exposición ósea dentro de 3 a 12 meses (Kaibuchi et al., 2016). Una igualmente dosis potente de Aredia (90 mg por mes) si administrado en una base regular, podría producir exposición ósea en 8 a 16 meses. (Marx, 2011)

Como una base para la comparación, los bisfosfonatos orales como el Fosamax (alendronato), cuando administrado a dosis recomendadas de 10 mg diarios o 70 mg semanal, tomado dos años o más producen exposición ósea. Todos los pacientes quienes recibieron bisfosfonatos desarrollaron una cantidad de toxicidad ósea (Rogers, Palmer, Lowe, & Randall, 2015). Los maxilares son sometidos a recambio y renovación ósea en un promedio 10 veces mayor que otros huesos del esqueleto adulto y están expuestos a un gran efecto por estas drogas. Aunque los maxilares son el único sitio en donde la osteonecrosis inducida por bisfosfonatos han sido encontrados, hay un incremento alarmante en el número de reportes de fractura de fémur en mujeres que toman alendronatos por 6 años o más. (Otto, 2016).

6.9 BISFOSFONATOS ORALES

Existen tres bisfosfonatos orales utilizados para el tratamiento de la osteoporosis en el mercado, este alendronato conocido en el mercado con el nombre de Fosamax por Merck y ahora también disponible en forma genérica; risedronato, marcado bajo el nombre de Actonel por Procter y Gamble; y el ibandronato marcado como Boniva por Roche. Hasta la fecha alendronato ha causado el 96% de los casos de osteonecrosis de los maxilares inducida por bisfosfonatos. Fosamax es prescrito a 70 mg semanales comparados con Actonel a 35 mg semanales y Boniva a 150 mg por mes lo que equivale a 35 mg semanales. Es decir, Fosamax es prescrito en doble la dosis de estos otros dos igualmente potentes, igualmente la droga se absorbe con los mismos 11 años de vida media en el hueso. (Marx, 2011)

Para comprender los efectos de estas dobles dosis, considerando las consecuencias que podrían resultar si un paciente con doble dosis de digitalicos o sus dosis de aspirina o Tylenol fueran también de 11 años, estos pacientes podrían sufrir arritmias cardíacas, el paciente con aspirina podría sangrar o morir y el paciente con Tylenol podría sufrir de fallo hepático. Etidronato (Didronel; Procter y Gamble) y tiludronato (Skelid, Sanofi Aventis) son generalmente prescritos exclusivamente para el tratamiento de la enfermedad de Paget en el hueso, y no hay casos de osteonecrosis de los maxilares inducida por estas drogas. (Marx, 2011)

En general, casos de osteonecrosis de los maxilares causado por bisfosfonatos orales, difieren dramáticamente en tres significantes maneras de las causadas por bisfosfonatos intravenosos. Primero, un periodo largo de exposición por el bisfosfonatos es necesario antes del desarrollo de exposición ósea. Segundo, la

cantidad de exposición ósea es generalmente pequeña y los síntomas son menos severos (Aghaloo et al., 2015). Tercero, la suspensión de los bisfosfonatos orales podrían conducir al mejoramiento gradual e incluso la curación espontánea de la exposición ósea, que también es más sensible a los desbridamientos locales aproximadamente después de 6 meses a 1 año. (Marx, 2011)

7. FACTORES DE RIESGO PARA DESARROLLAR OSTEONECROSIS DE LOS MAXILARES

Los factores de riesgo van desde factores de riesgo médicos hasta factores de riesgo dentales. Por tal razón médicos y dentistas deberían incorporar preguntas acerca del uso de bisfosfonatos tales como: qué tipo de bisfosfonatos se administra?, por cuánto tiempo lo ha tomado y a qué dosis y frecuencia?, la toma sola o combinada con prednisona u otro esteroide, o metratexate? En cuanto a los bisfosfonatos orales el alendronato (Fosamax) posee el mayor riesgo, Risedronato (Actonel) en menos frecuencia e ibandronato (Boniva), cuando este no se toma en asociación con otro bisfosfonato no ha causado ningún daño. La dosis recomendada de alendronato es de 70 mg semanales o 10 mg diarios, para el risedronato es de 35 mg una vez a la semana y para el ibandronato una dosis de 2.5 mg diarios o 150 mg una vez al mes. (Marx, 2011)

El uso de regular de bisfosfonatos orales por un periodo menor a dos años sugiere un riesgo mínimo, pero el uso regular por un periodo de más de dos años sugiere un riesgo en incremento con su uso. Si se toma diariamente, semanal o mensual las dosis programadas son irrelevantes porque todos los bisfosfonatos tienen un tiempo de vida media de 11 años y todos se acumulan en el hueso (Rogers et al., 2015). El uso previo o concomitante de prednisona, metratexate

tanto en bisfosfonatos orales como intravenosos incrementa el riesgo de desarrollar osteonecrosis más rápido, el mecanismo de la prednisona es conocido porque tiene la capacidad para mejorar la descomposición del colágeno en toda la cicatrización del tejido incluyendo el hueso. El mecanismo del metratexate es la regulación negativa de las células madres de la medula, las cuales también disminuyen la habilidad para la regeneración de precursores osteoclasticos y por lo tanto renovarse. Los bisfosfonatos intravenosos pueden desencadenar osteonecrosis de los maxilares de manera más temprana a partir de la segunda o tercera dosis. (Marx, 2011).

Los factores de riesgo dentales incluyen:

- Enfermedad periodontal
- Abscesos dentales
- Oclusión traumática
- Extracción dental
- Colocación de implantes dentales
- Cirugía periodontal
- Cirugía apical
- Aumentos sinusales o de rebordes alveolares con injertos óseos
- Presencia de torus mandibulares particularmente multilobulados.
- Prótesis mal adaptadas (Otto, 2016).

7.1 EXÁMENES DE LABORATORIOS

Una medida para evaluar el riesgo de osteonecrosis de los maxilares por bisfosfonatos es a través del examen conocido como telopeptido C terminal (CTX) este mide la tasa de recambio óseo y aproximadamente relaciona la supresión sistémica de la renovación ósea causada por el bisfosfonato oral. Valores por debajo de 100 pg/mL están asociados con un alto riesgo de osteonecrosis de los maxilares por bisfosfonatos. Valores entre 100 a 125 pg/mL están asociados con riesgo moderado de osteonecrosis de los maxilares. Valores de 150 pg/mL o más están asociados con una clínica de renovación ósea normal de los maxilares y no existe riesgo alguno. Los marcadores del recambio óseo tienen una utilidad significativa en la evaluación del riesgo de osteonecrosis de los maxilares. El CTX ha sido utilizado en muchas de las investigaciones de bisfosfonatos orales que fue enviada a la FDA para esclarecer y permanecer como evaluación estándar del recambio óseo. (Marx 2011).

El remodelado óseo puede ser evaluado a través de muchos marcadores de recambio óseo encontrados en sangre y en orina. El índice de formación ósea para muchos clínicos incluye fosfatasa alcalina y osteocalcina. Sin embargo, la osteonecrosis de los maxilares inducida por bisfosfonatos es un problema relacionado con la resorción ósea, no con la formación. Marcadores utilizados de resorción ósea incluyen niveles urinarios de piridinolina o deoxipiridinolina y niveles de orina o suero del telopeptido del colágeno tipo I (NTX and CTX). (Marx, 2011)

Para evitar la logística e imprecisión de técnicas de recolección de orina, Marx utiliza el examen en suero y prefiere el suero CTX por su especificación única para resorción ósea. El índice de CTX en suero puede identificar cambios en el

remodelado y renovación ósea dentro de varios días a dos semanas, mucho más temprano que los exámenes de BMD. Los exámenes de BMD son crudos pero utilizados para la evaluación de la densidad ósea en el esqueleto porque ellos miden solo el BMD relativo. El CTX en suero es utilizado para examinar la resorción ósea midiendo el radio relativo de renovación de hueso y esta información es de gran valor en la evaluación del riesgo de la osteonecrosis de los maxilares inducida por bisfosfonatos. (Marx, 2011)

El examen de CTX en suero requiere solo de 1 mL de sangre coleccionada en un tubo a temperatura ambiente. Una muestra matutina de sangre en ayunas debería ser dibujada porque la variación diurna causa niveles elevados por la tarde y la noche. El suero puede ser probado después esperando un mínimo de 15 minutos para la coagulación y este permanecer preciso por sobre las 16 horas en temperatura ambiente, por tres días bajo refrigeración y por tres meses congelado. Las mediciones de los niveles de CTX en suero del telopeptido C terminal relacionado con los fragmentos desde una cadena de reticulación en el colágeno tipo I. (Marx, 2011)

Este es el extremo carboxilo terminal relativamente específico de un péptido de reticulación en el colágeno tipo I en el hueso que es escindido por el osteoclasto durante la resorción ósea. Un producto de degradación de colágeno similar resultante de la resorción ósea osteoclástica se produce en el extremo de la amina del mismo péptido de reticulación en el hueso y se conoce como NTX. Sin embargo, se mostró que el CTX más estrechamente relacionado con la resorción ósea y específicamente con la eficacia del tratamiento resorptivo. En efecto este test es particularmente útil en la evaluación del grado de supresión del recambio

óseo y por lo tanto el riesgo de osteonecrosis de los maxilares relacionada con el uso de bisfosfonatos orales. (Marx, 2011)

El CTX años es válido para pacientes con cáncer por que el cáncer podría causar degradación colágena que podría ser registrado en los ensayos y así la lectura será falsamente alta. Los valores de CTX no son fidedignos en pacientes quienes están tomando recientemente cantidades de esteroides o metotrexato, como a menudo se prescribe en la terapia para enfermedades reumatológicas como la artritis reumatoidea, lupus eritematoso sistémico, dermatomiositis, etc. En tales condiciones el esteroide induce a la inhibición de la síntesis de colágeno dando un valor falsamente bajo. El metotrexato afecta negativamente las células medulares óseas incluyendo los precursores osteoclasticos, por lo tanto dan un valor falsamente bajo para el CTX. (Marx, 2011)

El CTX es particularmente utilizado como un valor de referencia relacionando el grado de supresión del recambio óseo en un paciente que está tomando o ha tomado bisfosfonatos orales. Esto es también de particular valor en la evaluación del riesgo antes o después del periodo de vacaciones de la droga. Tal discontinuación de los bisfosfonatos orales podría resultar en la recuperación de osteoclastos precursores y en un retorno gradual de los niveles de recambio óseo. El examen proporciona al clínico el uso de una guía para saber la efectividad del periodo de vacaciones de la droga así como también conocer el tiempo apropiado para intervenir cuando es indicada una cirugía. (Marx, 2011).

7.2 SISTEMA DE ESTADIFICACION PARA LA OSTEONECROSIS DE LOS MAXILARES INDUCIDA POR BISFOSFONATOS

Los sistemas de estadificación previamente desarrollados por MARX y por la AAOMS no fueron precisos porque ellos pusieron demasiado énfasis en el grado de dolor reportado por el paciente. El grado de dolor reportado por el paciente es altamente subjetivo y variable; por lo tanto, la contribución del dolor ha sido eliminado de la puesta de escena. Por lo tanto, una evaluación clínica del grado de necrosis ósea por cuadrante y evaluación radiográfica de la extensión de hueso involucrado son el primer criterio aplicado en esta clasificación. Esta simplificación y más objetivo sistema de clasificación es así:

- Estadio I: un cuadrante o menos de exposición ósea sin osteolisis más allá del hueso alveolar o compromiso sinusal.
- Estadio II: dos o más cuadrantes de exposición ósea sin evidencia de osteolisis más allá del alveolo o compromiso sinusal.
- Estadio III: alguna presentación con osteolisis más allá de alveolo, o fractura patológica, o una fistula cutánea o compromiso sinusal. (Marx, 2011).

7.3 DIFERENTES MODALIDADES DE TRATAMIENTO

El objetivo del tratamiento es enfocado en controlar el dolor y mantener la función. A parte de redondear los bordes afilados del hueso que están alrededor de la lengua, intentos en desbridamientos localizados son más inefectivos y tienen incluso resultados desfavorables con áreas de mayor exposición ósea. Por lo tanto, desbridamientos no se recomiendan (Bodem et al., 2015). Las cirugías son necesariamente extensas tomando la forma de alveolectomía o

resección continua para resolver la osteonecrosis de los maxilares inducida por bisfosfonatos intravenosos. El resultado es a menudo la pérdida funcional o una peor discapacidad más que la muerte del hueso existente. En adición, pacientes con tales cánceres a menudo padecen serios riesgos anestésicos, y potenciales sitios donantes que podrían tener células cancerígenas, seguido por una reconstrucción compleja. (Marx, 2011)

Por lo tanto, el control del dolor y los pasos para limitar la infección secundaria y extensión de la exposición ósea son el objetivo primario. Esto se logra con el uso de clorhexidina al 0.12%, 15 mL de enjuagues orales 3 veces al día como tratamiento base. Penicilina VK 500 mg por vía oral 4 veces al día es el antibiótico de elección para el control del dolor de la infección secundaria inicial y alguna exacerbación tardía. (Otto, 2016)

Dependiendo de los diferentes estadios de la enfermedad se han establecidos las diferentes modalidades de tratamiento a continuación:

Estadio I y II

Exposición ósea asintomática requiere ya sea el no tratamiento o mantenimiento con un enjuague oral a base de clorhexidina al 0.12% tres veces al día. La infección acompañado por llamadas de dolor un régimen antibiótico junto con enjuagues bucales con clorhexidina al 0.12%. Hay tres regímenes efectivos que pueden ser utilizados a continuación:

Régimen A

El tratamiento debería consistir de enjuagues bucales con clorhexidina al 0.12% tres veces al día y penicilina VK 500 mg por cuatro veces diarias. Este tratamiento puede ser puesto en marcha, algunos practicantes pueden estar

preocupados acerca del uso de largo plazo con antibióticos, sin embargo, la formulación de penicilina VK es bien tolerada y no es toxica. Esta puede ser utilizada por años incluso décadas sin la emergencia de cepas resistentes o alergia. Como parte de la terapia en marcha, la penicilina tiene establecido un historial sin complicaciones en enfermedades reumáticas del corazón y en algunos casos de osteomielitis refractaria. (Marx, 2011).

Régimen B

Para practicantes o pacientes quienes podrían estar preocupados acerca de los efectos de la terapia con penicilina, el tratamiento debería consistir de enjuagues con clorhexidina al 0.12% tres veces al día y 500 mg de penicilina 4 veces al día para controlar el dolor. La penicilina puede entonces ser descontinuada, pero los enjuagues bucales con clorhexidina deberán continuar. El régimen de penicilina VK podría ser nuevamente establecido como necesidad para el dolor y debería retornar. (Marx, 2011)

Régimen C

El tratamiento debería consistir de 0.12% enjuagues bucales de clorhexidina 3 veces al día y la alternativa de un antibiótico sustituto por la penicilina, cuando se requiera debido a la alergia o porque no responde a la penicilina después de seguir el régimen A o B. Las alternativas para la penicilina incluyen.

- Doxiciclina 100 mg una vez al día, podría ser tomada como una parte de horario continuo debido a su baja toxicidad o solo durante las fases sintomáticas.

- Levofloxacino 500 mg una vez al día, se recomienda solo para ser tomada durante las fases sintomáticas debido a su potencia de toxicidad (rotura de tendón) con su uso extendido.
- Azitromicina 500 mg una vez al día recomendada para ser tomadas durante las fases sintomáticas debido al potencial de toxicidad hepática con su uso extendido.

En adición el metronidazol 500 mg tres veces al día con penicilina, Doxiciclina, Levofloxacino o Azitromicina han sido mostradas para el control del dolor e infección en casos refractarios para alguno de estos antibióticos cuando son administrados solos. Sin embargo debido al potencial de toxicidad con su uso extendido, el metronidazol es solo recomendado por el curso de 10 días. (Marx, 2011).

Estadio III

Algunos casos de osteonecrosis en estadio III con régimen A, B o C pueden ser aliviados, permitiendo a los pacientes la funcionar lo mejor posible con osteolisis o fractura o fistula si ellos así eligen. Sin embargo, para pacientes quienes eligen un abordaje curativo, la osteonecrosis en estadio III puede ser tratada ya sea con una resección alveolar o más comúnmente una resección continua. El algunos pacientes, el dolor y la infección no puede ser controlados con 0.12% de clorhexidina y algún régimen antibiótico, en otros pacientes, la osteonecrosis progresa con dolor y fractura patológica (Marx, 2009). Este pequeño grupo de pacientes el cual representa solo cerca del 15 al 25% de todos los casos de osteonecrosis de los maxilares inducido por bisfosfonatos intravenosos se ha visto un beneficio con la resección ósea. (Marx, 2011)

Si la osteonecrosis es en la mandíbula, una alveolectomía o resección continua es requerida. Si hay una infección de los tejidos blandos clínicamente significativa infección y supuración, la colocación inmediata de una placa de reconstrucción de titanio no se recomienda porque existe un alto riesgo de infectar la placa y la pérdida de los tornillos alrededor de la placa (Hansen, Kunkel, Weber, & James Kirkpatrick, 2006). Por lo tanto la colocación de una placa de reconstrucción debería ser diferida por lo tanto para después de tres meses o esperar que toda la infección esté resuelta y el paciente pueda ser evaluado por alguna recurrencia de exposición ósea. (Otto, 2016)

En pacientes quienes tienen alguna exposición ósea residual e infección alrededor de la placa, además de la resección y remoción de la placa se requiere obtener una curación y resolución completa. Cuando áreas significativamente de mucosa o piel tienen necrosis, un colgajo de tejidos blandos podría ser requerido.

Cuando hay poco o no hay infección y supuración de tejidos blandos los resultados de la colocación de una placa de reconstrucción de titanio han sido buenos, como en la mayoría de las resecciones para osteorradionecrosis y no se han producido más exposiciones óseas o de las placas (D'Souza, Lowe, & Rogers, 2014). Si la osteonecrosis es en maxilar, la resección del hueso necrótico podría resultar en una comunicación oroantral u oronasal, de lo cual el paciente debería ser informado. Como es requerido para muchas cirugías de tumores maxilares, una placa obturadora puede ser fabricada preoperatoriamente en preparación para la inserción en el tiempo de la resección. (Otto, 2016)

Alternativamente, el paciente puede optar para una resección de hueso necrótico y desbridamiento completo del seno combinado con avance de la bola

de grasa bucal dentro del defecto así como también avance de la mucosa bucal para tener dos capas de cierre. (Marx, 2011).

8. PLASMA RICO EN FIBRINA: SEGUNDA GENERACIÓN DE CONCENTRADOS PLAQUETARIOS

La curación de las heridas es un proceso biológico completo en donde ocurren muchos eventos celulares que toman lugar de manera simultánea conduciendo a la reparación o regeneración de los tejidos dañados. Muchos intentos se han realizado en el campo de la regeneración tisular con el objetivo de predecir la reparación, regeneración o restauración de los tejidos dañados o enfermos. (Miron, 2017)

Estos incluyen estrategias con algunos materiales a menudo derivados de aloinjertos, xenoinjertos, o productos sintéticos aloplásticos para la regeneración tisular. Aunque muchos de estos materiales han mostrado ser prometedores en varios aspectos de la medicina regenerativa, es importante mencionar que todos estos crean una reacción a cuerpo extraño al ser introducido en los tejidos humanos. (David M. Dohan, 2006)

Los concentrados plaquetarios coleccionados de la misma sangre fueron por primera vez introducidos hace más de 20 años. (Cortese, Pantaleo, Borri, Caggiano, & Amato, 2016) El concepto fue introducido con el objetivo de utilizar las proteínas de la sangre humana como una fuente de factores de crecimiento capaz de soportar la angiogénesis y el crecimiento tisular basado en la noción del aporte de sangre como prerrequisito para la regeneración tisular. Cuatro aspectos de la curación de las heridas han sido descritos para el éxito de la

regeneración de los tejidos humanos y estos incluyen. 1) Hemostasis, 2) Inflamación, 3) Proliferación y 4) Maduración. (David M. Dohan, 2006)

Cada una de estas fases involucra varios tipos celulares, una de las principales desventajas de los materiales biológicos recientemente utilizados en el campo de la ingeniería tisular es que la gran mayoría son típicamente avasculares por naturaleza, y por lo tanto no proporcionan el aporte vascular necesario para obtener una regeneración exitosa ya sea de tejidos blandos o duros (Maluf, de Pinho, da Cunha, Santos, & Fregnani, 2016). Cabe señalar que en general la cicatrización de las heridas requiere la interacción compleja de varios tipos celulares con una matriz tridimensional extracelular así como también factores de crecimiento capaces de facilitar la regeneración. (Miron, 2017)

Ciertamente, un área de investigación en la odontología que ha ganado un tremendo momento en años recientes es el factor de crecimiento recombinante humano donde un gran número ha sido utilizado para la regeneración exitosa ya sea de tejidos blandos o duros. Así mismo, un número de membranas de barrera con varias funciones y propiedades de reabsorción han sido utilizadas comúnmente en odontología regenerativa ya sea desde la fabricación a partir de materiales sintéticos o derivados de animales. (Miron, 2017)

Por último muchos de estos materiales de injertos óseos se llevan al mercado cada año, todos caracterizados por sus ventajas y desventajas específicas durante la regeneración tisular, mientras que cada uno de los biomateriales mencionados anteriormente han mostrado propiedades necesarias para para la reparación y regeneración de varios tejidos encontrados en la cavidad oral, muy pocos poseen el potencial para promover aporte sanguíneo, y angiogénesis directamente a los tejidos dañados. La curación de los tejidos ha sido

caracterizada por un proceso de cuatro estadios con superposición de fases. (Miron, 2017)

Lo que es notable es el hecho de que las plaquetas han ido descritas como un componente clave en la fase temprana de la regeneración tisular durante la hemostasia y la formación de coágulos de fibrina (Maluf, Caldas, & Silva Santos, 2018). También se ha demostrado que las plaquetas secretan una serie de factores de crecimiento importantes, incluidos el factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF), el factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF), factores de coagulación, moléculas de adhesión, citoquinas, quimioquinas y otros factores angiogenicos capaces de estimular la proliferación y la activación de células involucradas en la curación de las heridas que incluyen fibroblastos, neutrófilos, macrófagos, y células madres mesenquimales. (David M. Dohan, 2006)

Interesantemente a mediados de los años 90 dos estrategias separadas fueron adoptadas para la regeneración de los tejidos humanos basadas en estos conceptos. Primero el principal factor de crecimiento secretado por las plaquetas (PDGF) fue comercializado como un factor de crecimiento recombinante (rhPDGF-BB). Este fue aprobado por la FDA para la regeneración de numerosos tejidos en el cuerpo humano incluyendo defectos intraoseós en el campo de la periodoncia. (Miron, 2017)

Una segunda estrategia fue proponer una dosis suprafisiológica de plaquetas para utilizarlas por centrifugación. Como es conocido que la sangre coagula en pocos minutos, el uso adicional de anticoagulantes fue incorporado a este proceso para mantener la consistencia liquida de la sangre. Una correlación

positiva entre el conteo plaquetario y la fase regenerativa fue por lo tanto observada para la curación de las heridas. (Miron, 2017)

Ha sido también demostrado que la simple combinación de materiales de injertos óseos con sangre se sabe que mejoran la angiogénesis y la formación ósea cuando se comparan con los injertos óseos solamente (Al-Hamed, Tawfik, & Abdelfadil, 2017). Basados en estos hallazgos varios grupos de investigación en muchos campos de la medicina empezaron a estudiar los efectos de varios concentrados plaquetarios para la curación tisular de las heridas para adaptar varias técnicas de centrifugación y protocolos con el objetivo de mejorar la regeneración tisular. (David M. Dohan, 2006).

8.1 HISTORIA DE LOS CONCENTRADOS PLAQUETARIOS

Es interesante que el uso de concentrados plaquetarios ha tenido un incremento dramático desde la década pasada desde el descubrimiento del PRF. A pesar de esto, es importante entender que los factores de crecimiento derivados desde la sangre han sido utilizados por sobre dos décadas (Coukroun, et al, 2006). Los primeros intentos para utilizar los factores de crecimiento desde los concentrados plaquetarios por el hecho de que podrían obtenerse dosis suprafisiológicas de plaquetas para favorecer a la cicatrización de las heridas durante y después de las heridas. Este concepto se estableció más tarde en lo que se conoce ahora como plasma rico en fibrina (PRP), el cual fue introducido en los años 90 en la odontología conducido por profesionales científicos tales como Whitman y Marx. (Miron, 2017)

El principal objetivo del PRP fue aislar una alta cantidad de plaquetas y finalmente factores de crecimiento utilizados durante la cirugía. El rango del

protocolo típico en un tiempo de 30 minutos a más de 1 hora basados en sus respectivos métodos de recolección (Lopez-Jornet, Sanchez Perez, Amaral Mendes, & Tobias, 2016). Esto ha sido bien documentado que la formulación contiene sobre el 95% de plaquetas, estas células tienen un efecto directo en osteoblastos, células del tejido conectivo, células del ligamento periodontal y células epiteliales. (David M. Dohan, 2006)

A pesar del exitoso crecimiento en el uso del PRP en los años iniciales, existieron varias limitaciones reportadas que impidió su pleno potencial. La técnica en si era larga y por lo tanto requería de uso adicional de factores anticoagulantes para prevenir la coagulación con trombina bovina o CaCl_2 , ambos inhibidores ya conocidos de la cicatrización de las heridas (Mozzati, Gallesio, Arata, Pol, & Scoletta, 2012). Estos inconvenientes en combinación con los largos tiempos de centrifugación y recolección se utilizaron con frecuencia en grandes cirugías maxilofaciales, mientras que el típico odontólogo o medico era reacio a su utilización por su larga preparación. (Miron, 2017)

Uno de los otros inconvenientes del PRP fue el factor que este fuera liquido por naturaleza y por lo tanto requería de la combinación con otros biomateriales incluyendo injertos óseos derivados de cadáveres humanos o productos animales, por lo tanto esta combinación promovía un producto no natural. Interesantemente, daros recientes han apuntado que existe una rápida liberación de factores de crecimiento desde el PRP. Desde entonces se ha sugerido una liberación preferencial de factores de crecimiento que se puede obtener mediante un centrifugado más lento. (Miron, 2017)

Se concluye que las limitaciones de esta técnica han obligado a investigar nuevas modalidades para una regeneración exitosa. Desde esta perspectiva

una segunda generación de concentrados plaquetarios sin el uso de anticoagulantes se ha desarrollado, por lo tanto representa tiempos de preparación más cortos denominado Fibrina Rica en Plaquetas. Durante este tiempo de recolección, muchas de las células las cuales incluyen ahora leucocitos quedan atrapadas a lo largo dentro de la matriz de fibrina con factores de crecimiento. El PRF contiene una variedad de células, las cuales individualmente han sido estudiadas por su papel en la regeneración tisular. (Miron, 2017).

8.2 DESARROLLO DEL PRF DESDE EL PRP

En los comienzos de los años 2000, el foco investigativo en la clínica del dolor en Niza Francia fue de tratar y resolver problemas relacionados con el flujo de sangre. En las úlceras grandes que a menudo dejan grandes heridas crónicas en pacientes que potencialmente resultaron amputados. En ese momento ciertos grupos de investigaciones sugirieron que el PRP fuera utilizado como una dosis suprafisiológica de factores de crecimiento derivados de la sangre para poder mejorar la curación de las heridas. A pesar de esto un deseo por desarrollar un nuevo concentrado de plaquetas sin el uso de anticoagulantes fue el objetivo primario. (David M. Dohan, 2006)

Con estos conceptos en mente se emprendió una investigación a principios de los años 2000. Desarrollar lo que ahora se conoce como un concentrado plaquetario de segunda generación sin utilizar factores de la coagulación. El protocolo se desarrolló utilizando un protocolo de centrifugación más simple que requiere solo un ciclo de 12 minutos a 2700 rpm (Choukroun, Diss, Simonpieri, Girard, et al., 2006). El objetivo era hacer girar a altas velocidades de centrifugación en orden para separar las capas entre la red corpuscular y el

líquido claro suprayacente que contiene leucocitos y plasma. Como no se utilizaron anticoagulantes la formulación resultante vino con un andamio de fibrina tridimensional denominado PRF. A partir de ahí el PRF ha sido ampliamente investigado con más de 500 publicaciones. (Miron, 2017)

Se ha demostrado que el plasma rico en fibrina contiene células blancas en su matriz de fibrina, células que están presentes en los procesos de curación de las heridas (Al-Hamed et al., 2017). Por estas razones las defensas mejoran en contra de los patógenos externos que se ha observado cuando la cirugía se ha realizado con PRF conduciendo a resultados clínicos más favorables resultando en tasas bajas de infección. (Miron, 2017)

Adicionalmente los macrófagos y neutrófilos contenidos dentro del PRF son por naturaleza una de las primeras células encontradas en las heridas infectadas. Por esta razón, el uso de PRF durante las cirugías incrementa su número en el estadio inicial de la curación (Maluf et al., 2016). Por lo tanto juega un papel importante en la fagocitosis de bridas, tejidos necróticos, así como también directamente en la regeneración futura de estos tejidos a través de la liberación de citoquinas y factores de crecimiento. (David M. Dohan, 2006)

Los tres componentes claves del PRF son los componentes claves de la regeneración tisular. El PRF no solo contiene células huésped, también contiene una matriz de fibrina tridimensional que contiene varios factores de crecimiento, estos incluyen factor de crecimiento transformante beta (TGF-beta), PDGF and VEGF, factor de crecimiento insulínico (IGF), y factor de crecimiento epidermal (EGF). Reciente investigaciones más específicamente han mostrado como los leucocitos son el principal implicado en los procesos de curación de las heridas

capaces de promover la formación de nuevos vasos sanguíneos y formación tisular. (Miron, 2017)

El PRF se basa en tres importantes criterios para la regeneración tisular y estos incluyen: en primer lugar que sirve como una red de fibrina tridimensional, segundo que incluye células autólogas tales como leucocitos, macrófagos, neutrófilos y plaquetas y tercero que sirve como reservorio de factores de crecimiento que pueden ser liberados sobre un periodo de 10 a 14 días. Las investigaciones de ahora que cada uno de estos tres componentes individuales de la regeneración tisular son importantes durante la curación de las heridas con PRF. (David M. Dohan, 2006).

8.3 COMPONENTES CELULARES EN EL PRF

Es importante tomar en cuenta que el PRF tiene un número de células que incluyen plaquetas, leucocitos, macrófagos, granulocitos y neutrófilos. Seguido de un ciclo de centrifugación la mayoría de estas células son atrapadas dentro de la matriz de fibrina tridimensional. La adición de sangre sola a los materiales bioquímicos mejora sustancialmente la angiogénesis de la herida (Nørholt & Hartlev, 2016). Una de las principales diferencias entre el PRF y PRP es la incorporación de los leucocitos en este nuevo concentrado plaquetario (Choukroun, Diss, Simonpieri, Dohan, et al., 2006). Varios estudios han demostrado su importancia clave en la resistencia a patógenos infecciosos así como sus implicaciones en la inmunidad. Estas citoquinas presentes son la interleucina 1B (IL-1B) (IL-6) y (TNF- α). (David M. Dohan, 2006)

El número de mediadores implicados en la inflamación son altamente significativos, el incremento de la secreción de todas las interleucinas

inflamatorias o cicatrizales. (Dohan et al., 2006b) Su origen solo puede ser leucocitario, lo que significa que el PRF podría inducir un lento proceso de activación de la sangre que a su vez podría inducir al aumento de la degranulación leucocitaria. En efecto el exudado del coagulo de PRF y sangre no activada y activada revelan claramente fenómenos de activación durante los proceso de centrifugado. (David M. Dohan, 2006)

Los leucocitos son células que juegan un papel clave en la curación de heridas debido a su acción antiinfecciosa y regulación inmunitaria a través de la secreción de citoquinas como la interleucina (IL) -1β , IL- 6, IL-4, y factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), citoquinas que cumplen un papel muy importante en la inmunidad. (Miron, 2017).

Se ha desarrollado la terapia de concentrado de plaquetas para acelerar naturalmente el potencial regenerativo de las plaquetas contenidas en la sangre El PRF está formulado por la separación de la sangre después de la centrifugación en varios componentes que incluyen glóbulos rojos, plasma, glóbulos blancos, y plaquetas.(Dohan et al., 2006a) El producto final es un coagulo de PRF derivado natural que contiene es un concentrado de Glóbulos blancos, plaquetas y fibrina. Se ha demostrado que el PRF en su concentrado contiene un 97% de plaquetas y más de 50% de leucocitos dentro de una red de fibrina de alta densidad. (Miron, 2017)

Algunas variantes del PRF Son en su mayoría geles sólidos o densos y no pueden ser inyectado aunque recientemente el desarrollo un líquido inyectable I-PRF utilizando menores fuerzas de centrifugación para períodos de tiempo más cortos (Del Fabbro, Gallesio, & Mozzati, 2015). Además, la baja centrifugación que se utilizan " concepto de centrifugación de baja velocidad "ha

demostrado que las más nuevas preparaciones de PRF (ahora denominadas PRF o A-PRF) pueden proporcionar adicionalmente un incremento de plaquetas y granulocitos neutrófilos dentro del coágulo de PRF y prolongar la liberación de ciertos factores de crecimiento. (Dohan et al., 2006a)

Los leucocitos son el otro tipo de células principales encontradas en PRF jugando un papel prominente en la cicatrización de las heridas. Curiosamente, los estudios de las ciencias básicas han revelado el gran impacto de los leucocitos durante la regeneración tisular.(Nørholt & Hartlev, 2016). El PRF contiene un mayor número de leucocitos en comparación con los concentrados de plaquetarios de primera generación, PRP y PRGF. La cantidad de glóbulos blancos en el PRF se ha determinado en torno al 50% y las nuevas formulaciones poseen aún más. (Miron, 2017).

9. MATERIALES Y MÉTODOS –TIPO DE INVESTIGACIÓN

El presente estudio es una serie de casos con presentación de dos casos clínicos y seguimiento de un año realizado en el Hospital de las Fuerzas Armadas H1 Quito-Ecuador, el cual está vinculado al Postgrado de Cirugía Oral y Maxilofacial de la Universidad San Francisco de Quito. Esta investigación se realizó durante el período abril 2017 – septiembre 2018, con soporte en referencias bibliográficas de trabajos publicados en revistas científicas y libros de la especialidad de cirugía oral y maxilofacial relacionados a la osteonecrosis de los maxilares inducida por bisfosfonatos y sus diferentes enfoques terapéuticos dentro de los cuales el Plasma Rico en Fibrina está indicado como una terapia adyuvante en esta patología. Lo que permitirá realizar futuros estudios para comprobar sus beneficios, y ser probablemente incorporado como parte del tratamiento en estadios tempranos de la enfermedad.

9.1 DESCRIPCIÓN DE LA TÉCNICA

La terapia adyuvante con utilización de plasma rico en fibrina en las osteonecrosis de los maxilares inducida por bisfosfonatos tiene como objetivo aportar una concentración extrafisiológica de plaquetas que aportan factores de crecimiento y citoquinas que mejoran el ambiente tisular y promueven la cicatrización de las heridas. En lo que se refiere a estos dos casos, los pacientes fueron considerados como candidatos a cirugía bajo el criterio diagnóstico del estadio de la enfermedad I y II y con el antecedente de haber recibido un tratamiento conservador el cual no influyó en la mejoría de sus síntomas. La información de las alternativas de tratamientos y de los posibles riesgos quirúrgicos intraoperatorios y postoperatorios con resultados desfavorables fueron dados y finalmente se obtuvo el consentimiento informado.

El diagnóstico y la planificación del tratamiento se basaron en la revisión sistemática de la historia de los pacientes, exámenes físicos y orales. Fueron necesarios exámenes radiográficos como radiografías panorámicas y tomografías computarizadas de haz cónico (CBCT) y tomografías helicoidales (TC). La información con detalles se obtuvo de la historia clínica de los pacientes que incluyó el tratamiento con bisfosfonatos.

El manejo incluyó en inicio la suspensión del bifosfonato seis meses previos a la cirugía siguiendo los protocolos establecidos por la AAOMS. Perfiles prequirúrgicos de rutina (biometría hemática y química sanguínea) fueron realizados. Pruebas específicas del metabolismo óseo como (CTX) telopeptido C terminal no fueron realizadas ya que en ese momento no se contaba con la tecnología necesaria para su realización. El tratamiento antibiótico fue iniciado 48 horas antes del procedimiento. Nuestros pacientes fueron tratados bajo

anestesia local (n=2). El régimen antibiótico fue doxicilina 100 mg cada 24 horas, 48 horas antes de la intervención y continuó por 10 días más después del procedimiento.

El L-PRF fue preparado desde las muestras de sangre coleccionadas antes de la cirugía desde la vena cubital en tubos de 10-ml sin anticoagulantes (5 tubos-3 tubos). Las muestras fueron centrifugadas a 2700 rpm por 12 minutos utilizando una centrifuga (centrifuge model PRF 1520 DowellDentalProducts, Inc.), en concordancia con los métodos previamente descritos.

Para asegurar la separación de los componentes de la sangre se procedió inmediatamente a la centrifugación después de obtener las muestras de sangre, para evitar el proceso de coagulación natural. Después de la centrifugación los tubos permanecieron en posición vertical dentro de la centrifuga aproximadamente por 15 minutos.

Finalmente los coágulos de fibrina localizados en la mitad del tubo entre los eritrocitos y plasma pobre, fueron llevados a la caja quirúrgica (PRF-BOX). Algunos coágulos de fibrina fueron puestos bajo presión por 2 minutos para formar membranas con un tamaño aproximado de 10 mm x 20 mm x 2 mm.

El procedimiento quirúrgico se realizó elevando un colgajo mucoperiostico con mucho cuidado para posteriormente facilitar el cierre sin tensión. El hueso necrótico fue removido con cautela con instrumentos manuales hasta llegar a la superficie ósea con signos de vitalidad, en uno de los casos existió compromiso con el conducto alveolar inferior sin que el paquete vasculonervioso fuera afectado por la manipulación. La extensión de la lesión fue basada en los

hallazgos preoperatorios y por la apariencia intraoperatoria de la superficie del hueso sano remanente.

Se colocaron en ambos pacientes un coagulo de PRF en el sitio del defecto seguido por membranas de PRF para la cobertura externa en la superficie del hueso. El colgajo mucoperiostico fue adaptado al defecto y se realizó el cierre libre de tensión con sutura reabsorbible 5-0.

Se contraindicó el uso de prótesis removibles por el lapso de 3 semanas, se les indico a los pacientes que después de ese tiempo si las prótesis no causaban ningún tipo de molestia sobre la mucosa se podría nuevamente utilizar. en estos dos casos presentados ninguna de las pacientes son portadoras de protesis. Dentro de las indicaciones postquirúrgicas se recomendó continuar con el uso de colutorios bucales a base de clorhexidina al 0.12% por tres semanas más.

El seguimiento postoperatorio al primer mes, a los 6 meses y al año finalmente con estudios imagenológicos y clínicos. Los resultados fueron alentadores los cuales fueron observados como una completa curación de la mucosa y ausencia total de síntomas a excepción de una de las pacientes que en la actualidad presenta una disestesia debido a la extensión de la lesión al conducto alveolar en el inicio de la enfermedad, sin embargo esto no altera sus actividades cotidianas.

10. DISCUSIÓN

Marx refiere en la literatura que el objetivo del tratamiento de la osteonecrosis de los maxilares inducida por bisfosfonatos es controlar el dolor y limitar la extensión de la lesión. Casi siempre será manejada bajo un enfoque conservador. Esto podría incluir el uso de enjuagues bucales a base de clorhexidina al 0.12% tres veces al día y en muchos de los casos esta terapia se acompaña del uso sistémico de antibióticos en aquellos pacientes donde existen periodos de exacerbación con dolor e infección, todos estos síntomas pueden estar incluidos dentro de los estadios I y II según la clasificación de Marx. Sin embargo aquellas lesiones deterioran la calidad de vida del individuo por la presencia de dolor e infecciones secundarias recurrentes. Lesiones más avanzadas que incluyen un estadio III con compromiso sinusal, fistulas cutáneas o fracturas patológicas se podrán beneficiar en muchos de los casos de una resección quirúrgica segmentaria y reconstrucción de los defectos con técnicas reconstructivas avanzadas que incluyen el uso de colgajos regionales pediculados o libres microvascularizados y otros materiales regenerativos aplicables a estos casos, como células madres y proteínas morfogenéticas humanas.

Dentro de las terapias adyuvantes la utilización del plasma rico en fibrina ha demostrado ofrecer buenos resultados, muchos de los pacientes que llegan a consulta con exposiciones óseas de algún tiempo de evolución, con síntomas de infección recurrente, dolor pero sin una gran extensión de la lesión, y con una pobre respuesta a la terapia conservadora, pueden beneficiarse del tratamiento con plasma rico en fibrina, previo a un protocolo que se ha establecido como un periodo de vacaciones de la droga que incluye suspender el tratamiento por 4 meses a un año (Marx, 2011) posteriormente se puede iniciar el tratamiento

quirúrgico que en estos casos incluye un desbridamiento sencillo del secuestro óseo (alveolectomía).

La liberación de los factores de crecimiento, citoquinas desde las plaquetas a través del coagulo de PRF, la presencia de factores de crecimiento y citoquinas como el factor de crecimiento transformante beta (TGF-B), considerado como el agente de fibrosis más potente entre todas la citoquinas que contribuye a la síntesis de colágeno que induce a la cicatrización fibrosa, el factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF), que es esencial para la migración, proliferación y supervivencia de células mesenquimales, el factor de crecimiento insulínico (IGF) un regulador de la proliferación y diferenciación celular que induce señales de supervivencia a las células (David M. Dohan, 2006), esto asociado con poderosas citoquinas como las interleuquinas que emiten señales que atraen macrófagos que a su vez estimulan a la angiogénesis y a su vez fagocitan bridas, cuerpos extraños que contribuyen a la limpieza de la herida, mejorando el ambiente tisular.

Agregando a todo lo mencionado la particularidad que posee el coagulo de fibrina al ser una matriz muy rígida que guarda en el todas las citoquinas que se liberan de manera lenta y gradual hasta por más de 10 días, todo ello favoreciendo a la curación de las heridas.

Una situación de suma importancia es entender que el contacto del coágulo de fibrina con el periostio mejora sustancialmente el suministro de sangre al tejido queratinizado de la encía lo cual favorece su espesor (Choukroun 2017) se mejora con esto el aporte de sangre a los tejidos subyacentes y ese es el efecto que podemos observar cuando se produce el cierre de las exposiciones óseas

en las osteonecrosis de los maxilares inducida por bisfosfonatos después de realizar el tratamiento con PRF.

Es de importancia enfatizar que muchos de los estudios reportados en la literatura como estudios prospectivos mencionan altas tasas de éxito en cuanto a la curación de las heridas en las osteonecrosis de los maxilares en lesiones de grado I y II, para las lesiones de grado III aún no existen estudios concluyentes (Norholt SE, 2016). Se cree que el fracaso en la terapia con PRF en estos estadios está relacionada directamente con la condición sistémica del individuo, ya que estos presentan mayores complicaciones a partir de su patología primaria.

Es bien conocido que las lesiones por osteonecrosis de los maxilares causan mucha inconformidad en todos los pacientes y ellos expresan la necesidad de tratamiento quirúrgico para mejorar la calidad de vida. La influencia adversa de las osteonecrosis de los maxilares en la calidad de vida ha sido documentada en un estudio por Miksad et al.

Evidentemente conocemos la dificultad que implica el tratamiento quirúrgico debido al gran riesgo de que la lesión se pueda extender aún más, por tal razón se recomienda la terapia conservadora, sin embargo, existen en literatura varios reportes con resultados exitosos después del tratamiento quirúrgico y la aplicación de plasma rico en fibrina, esto coincide con los resultados obtenidos en este estudio. Existen algunos factores que se consideran importantes para obtener resultados predecibles tal como la resección controlada del hueso, régimen dietético y la suspensión del tratamiento con bisfosfonatos (Norholt SE, 2016) resultados alentadores han sido reportados después del tratamiento

quirúrgico de las osteonecrosis de los maxilares en adición con el uso de plasma rico en fibrina.

Comparando el presente estudio con otros reportados en la literatura científica es concluyente que la utilización de las membranas de PRF funcionan como un complemento en el tratamiento de las osteonecrosis de los maxilares inducida por bisfosfonatos ya que proporcionan cobertura en múltiples capas sobre la superficie ósea permitiendo en poco tiempo la formación de una nueva mucosa de buena calidad sobre el defecto óseo gracias a la presencia de factores de crecimiento y citoquinas que estimulan el proceso de curación de las heridas . Consiguiendo el objetivo principal que es mejorar los síntomas del paciente, devolver la función y mejorar la calidad de vida.

La respuesta al tratamiento en los dos pacientes tratados en este estudio se consideró como favorable, el protocolo adoptado fue el mismo en ambos individuos, esto incluyo profilaxis antibiótica 48 horas previas a la cirugía, las medidas de asepsia y antisepsia, el protocolo quirúrgico dirigido a los pacientes similares a los estudios encontrados en las revisiones bibliográficas (Del Fabbro et al., 2015). Encontramos resultados postquirúrgicos parecidos a los de otros estudios en donde evidenciamos cierre completo de las exposiciones óseas con una formación adecuada de mucosa queratinizada, alivio de los síntomas y particularmente el control clínico realizado al primer mes, seguido de un control a los seis meses y finalmente a los 12 meses la evaluación clínica y tomográfica que mostro resultados alentadores.

Con respecto a los cambios óseos encontrados en los estudios tomograficos comparando la tomografía inicial con la última tomografía a los 12 meses, se pudo observar formación ósea en el sitio del defecto (región del cuerpo

mandibular zona de molares), pero no de manera completa, esto podría deberse a un inicio de la actividad remodelativa del hueso después de suspender los bisfosfonatos orales por más de un año en ambos pacientes.

Cabe enfatizar que el plasma rico en fibrina no proporciona osteoinducción, (capacidad de un material para formar hueso ectópico) (Miron, 2017). pero se puede decir que si influye sobre la regeneración tisular ya que proporciona factores de crecimiento y citoquinas y estimula a las células madres mejorando el ambiente tisular, junto con los leucocitos que son elementos presentes en el coagulo de fibrina que no solamente protegen de patógenos entrantes sino que también actúan de manera local sobre la homeostasis y la regeneración tisular de manera positiva (David M. Dohan, 2006) la matriz de fibrina del coagulo de PRF mejora la diferenciación osteogenica y la expresión del factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF) jugando un gran papel en la influencia de la curación de las heridas.

Finalmente, desde el año 2003 que fueron reportados los primeros casos de osteonecrosis de los maxilares inducida por bisfosfonatos hasta la fecha los casos han aumentado por millones ya que son varias las indicaciones por la que se prescriben los bisfosfonatos desde sus presentaciones orales hasta las intravenosas esto incluye patología oncológica o alteraciones del metabolismo óseo como la osteoporosis.

Es bien sabido que estos fármacos mejoran los síntomas producidos por la patología primaria pero sus efectos secundarios a corto o a largo plazo conllevan al deterioro de la calidad de vida por el desarrollo de las osteonecrosis de los maxilares. A pesar, de que ya son algunos años que se conoce de esta patología aun es desconocida para muchos profesionales de la salud. Es necesario

concientizar al gremio médico y odontológico acerca de la osteonecrosis de los maxilares inducida por bisfosfonatos y referir a aquellos pacientes que presentan la enfermedad en estadios iniciales hacia el especialista idóneo para que aquellos pacientes tengan la oportunidad de recibir una atención en cuanto a salud de manera correcta y eficiente.

Los estadios iniciales de la enfermedad en principio pueden ser manejados de manera conservadora o en algunos casos la conducta quirúrgica en asociación con factores de crecimiento derivados del plasma rico en fibrina como se realizó en este estudio, pueden beneficiar de mucho al paciente ya que se necesita de una menor cantidad de resección ósea, esto implica realizar un procedimiento más sencillo que ofrece de manera sustancial buenos resultados y se espera que probablemente estos tratamientos puedan ser reproducidos en otros individuos y aumentar la muestra de pacientes para realizar investigaciones más representativa.

11. Conclusión

Creemos que estos buenos resultados aplicando la terapia con PRF en osteonecrosis de los maxilares inducida por bisfosfonatos, se pueden reproducir en muchos pacientes, cuando realizamos un correcto diagnóstico y establecemos el mejor protocolo para el tratamiento, podemos evitar una mayor extensión de la lesión, aliviar sus síntomas, mejorar la calidad de vida y evitar principalmente estadios más avanzados de la enfermedad que sin duda alguna necesitaran de tratamientos mucho más complejos.

12. PRESENTACIÓN DE CASO CLÍNICO

Nota: Este caso fue realizado en el Hospital de las Fuerzas Armadas H1, por el Dr. Patricio Unda Jaramillo tutor de la tesis, Cirujano Oral y Maxilofacial en conjunto con el autor de esta trabajo.

PACIENTE Mujer de 71 años de edad

HÁBITOS no refiere hábitos tóxicos

ANTECEDENTES osteoporosis, gastritis

FÁRMACOS 2010-2017 Risedronato 35 mg 1 vez al mes (ACTONEL), omeprazol 40 mg

MOTIVO DE CONSULTA

Paciente que acude al servicio de Cirugía Oral y Maxilofacial del hospital de las fuerzas armadas referida por odontólogo de practica general en el mes de abril del 2016, por presentar lesión en mandíbula del lado derecho de aproximadamente 4 años de evolución sin cicatrización, dolor y descarga de material purulento, a partir de una extracción dental realizada por un profesional odontólogo de practica general en el año 2013.

En un primer momento es intervenida quirúrgicamente bajo anestesia local en el servicio de Cirugía Oral y Maxilofacial del Hospital de las Fuerzas Armadas H1 sin conseguir mejoría permanente de su condición patológica por lo que nuevamente en el mes de abril del 2017 se realiza otra cirugía aplicando la terapia con plasma rico en fibrina y a continuación se describe el proceso.

EXPLORACIÓN EXTRABUCAL



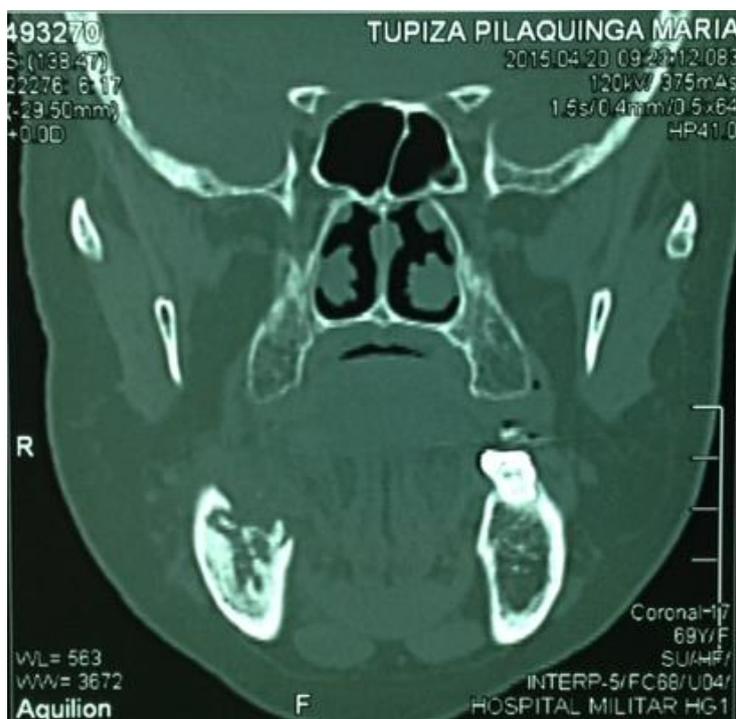
Fotografía 1. Exploración extraoral

- Normocefalica
- Sin adenopatías palpables
- Maculas faciales correspondientes a la edad
- Edad cronológica corresponde a la edad aparente

EXPLORACIÓN INTRABUCAL



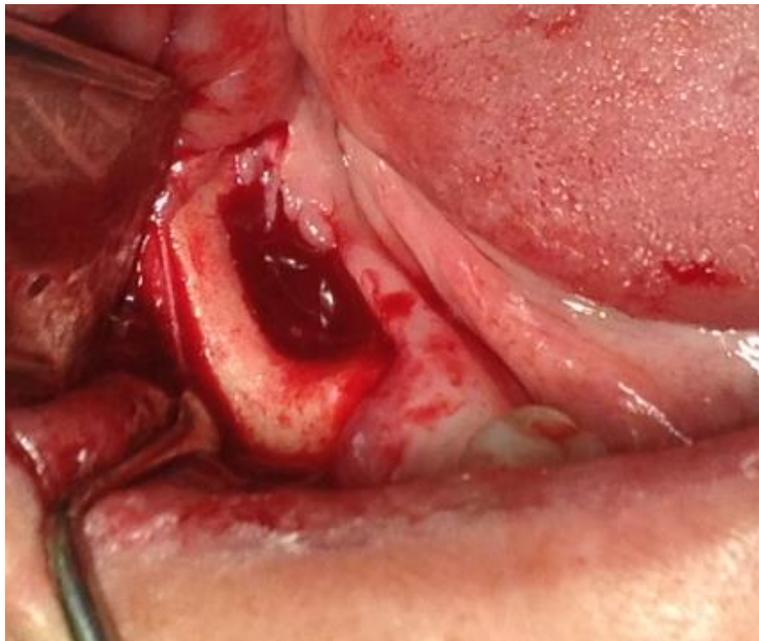
Fotografía 2. Muestra la lesión en la región molar lado derecho con descarga de secreción purulenta en el mes de abril del 2016.



Fotografía 3. Tomografía computarizada corte coronal muestra la extensión de la lesión que compromete el conducto mandibular



Fotografía 4. Exposición de la lesión después del levantamiento del colgajo mucoperiostico



Fotografía 5. Lecho óseo con formación de un coagulo después del desbridamiento y retiro del hueso necrótico



Fotografía 6. Resultado postoperatorio a los 30 días después del procedimiento que muestra un adecuado proceso de cicatrización

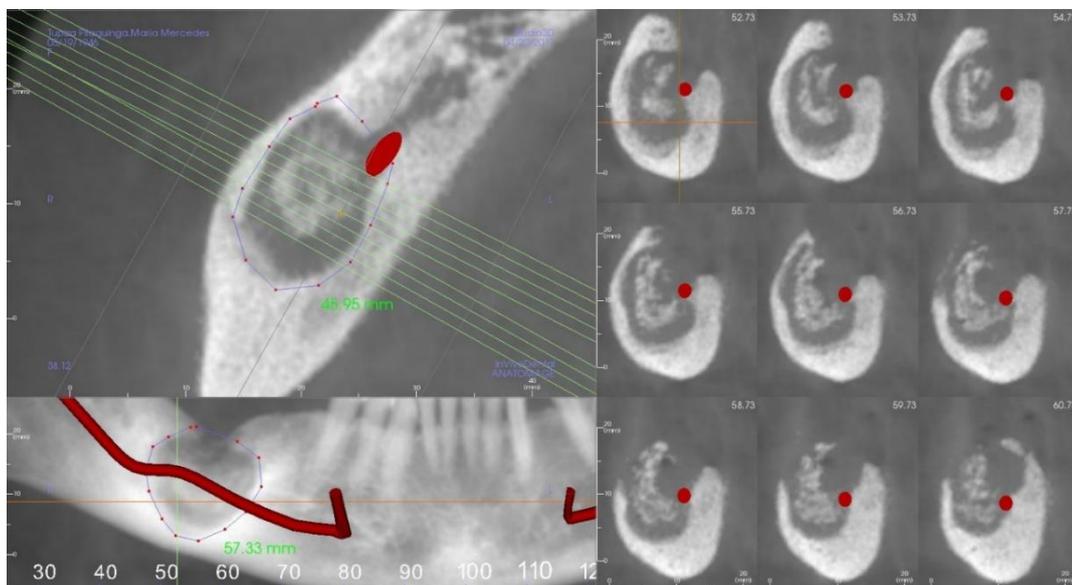


Fotografía 7. Tomada 8 meses después del procedimiento muestra nuevamente la formación de un tracto fistuloso y exposición ósea

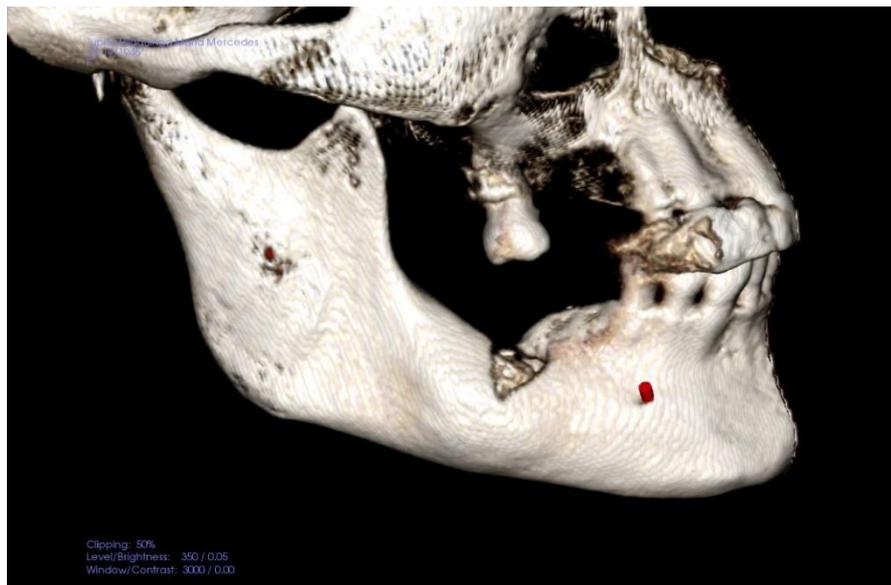
ORTOPANTOMOGRAFIA



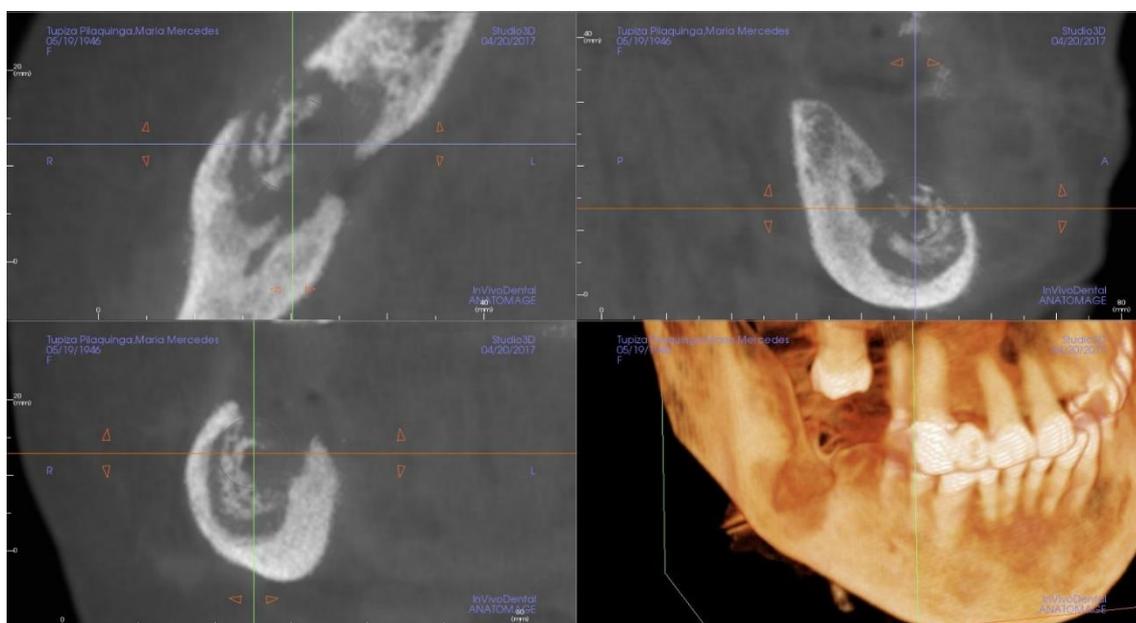
Fotografía 8. Ortopantomografía que muestra la extensión de la lesión hacia el borde basal



Fotografía 9. Cortes axiales y coronales en cone beam



Fotografía 10. Reconstrucción 3D



Fotografía 11. Tomografía volumétrica

PROCEDIMIENTO



Fotografía 12. Obtención de las muestras de sangre



Fotografía 13. Colocación inmediata de los tubos y centrifugado inmediato a 2700 rpm



Fotografía 14. Infiltración anestésica



Fotografía 15. Levantamiento de colgajo y exposición de la lesión



Fotografía 16. Desbridamiento y remoción de tejido óseo necrótico



Fotografía 17. Hueso vital remanente después de eliminar el secuestro óseo



Figura 18. Obtención de coágulo de fibrina recortando desde el inicio de la porción eritrocitaria

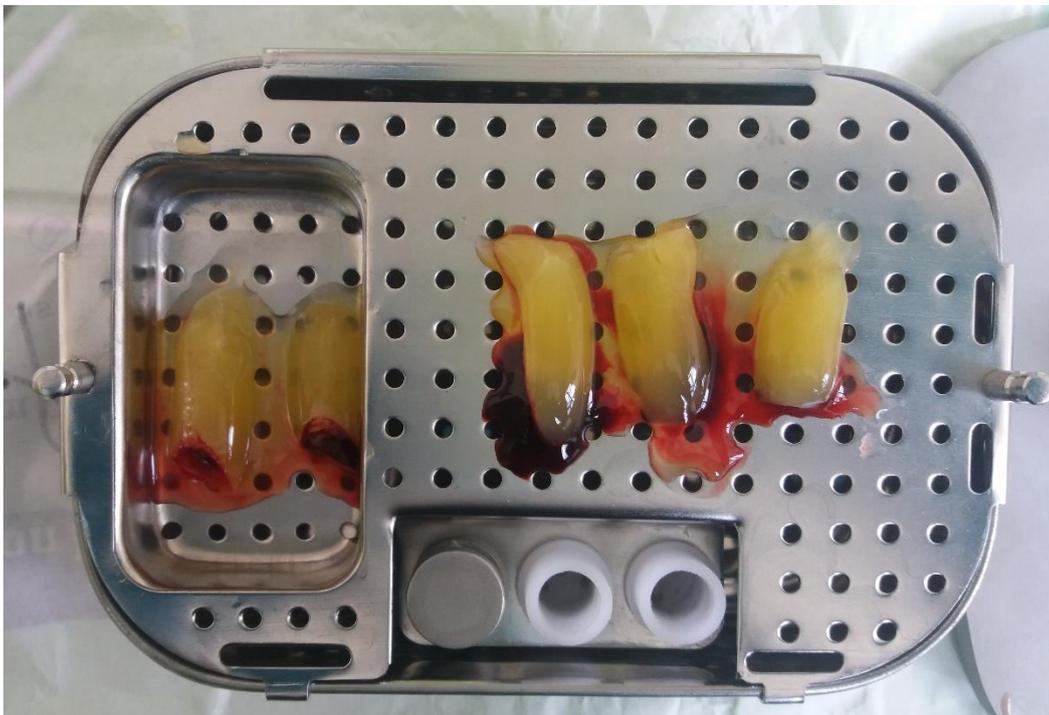


Figura 19. Colocación de coágulos de fibrina en caja quirúrgica

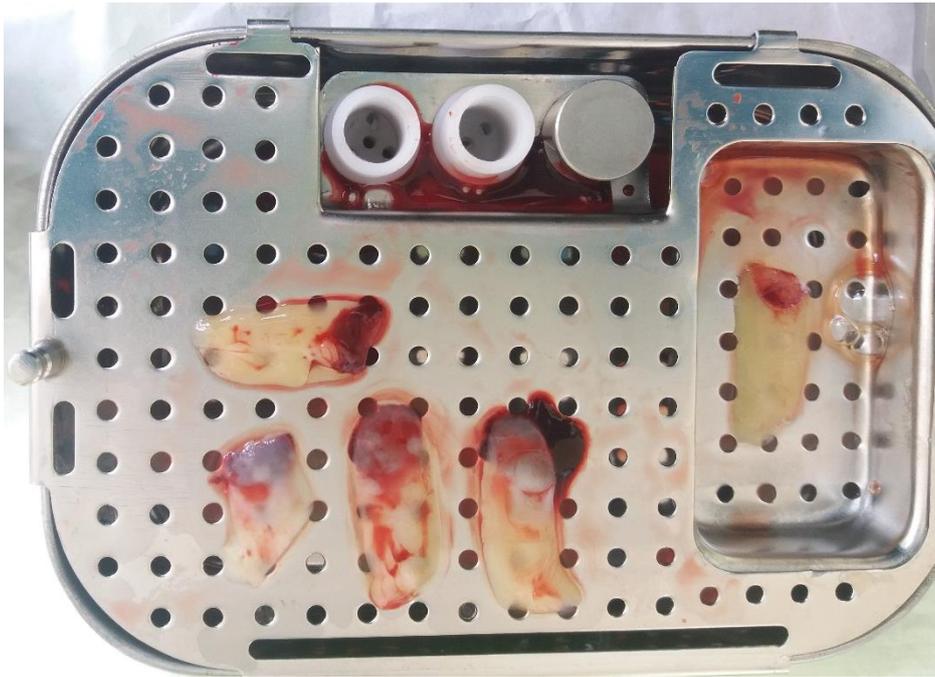


Figura 20. Formación de membranas de PRF



Figura 21. Colocación de coagulo de fibrina en la profundidad del defecto óseo



Figura 22. Colocación de membrana de PRF para recubrir la superficie del defecto



Figura 23. Reposición del colgajo y cierre de la herida sin tensión

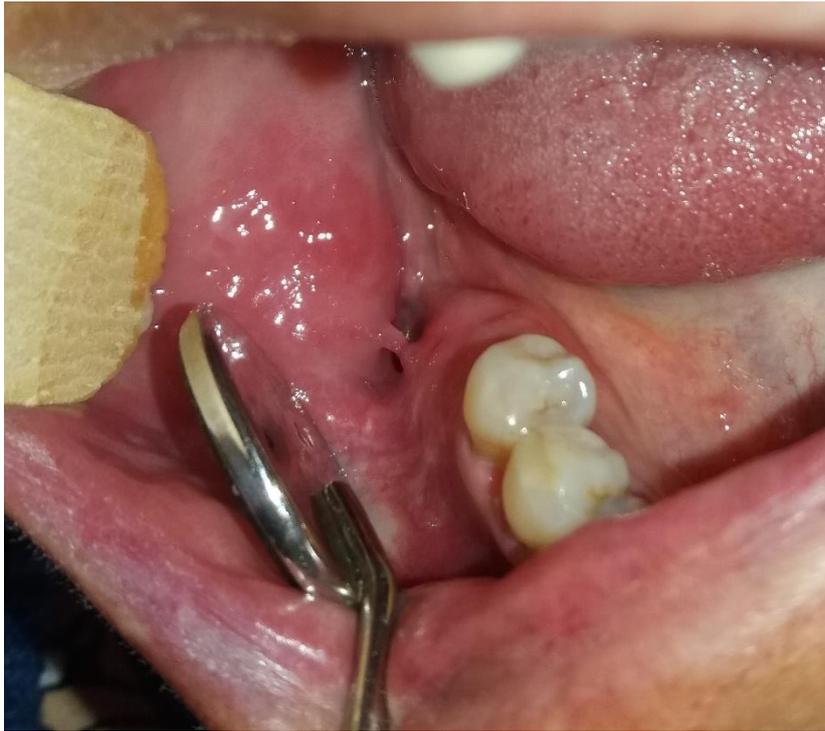


Figura 24. Control postquirúrgico a los 30 días se observa el favorable proceso de cicatrización



Figura 25. Control postquirúrgico a los seis meses. Se observa total cicatrización de los tejidos blandos

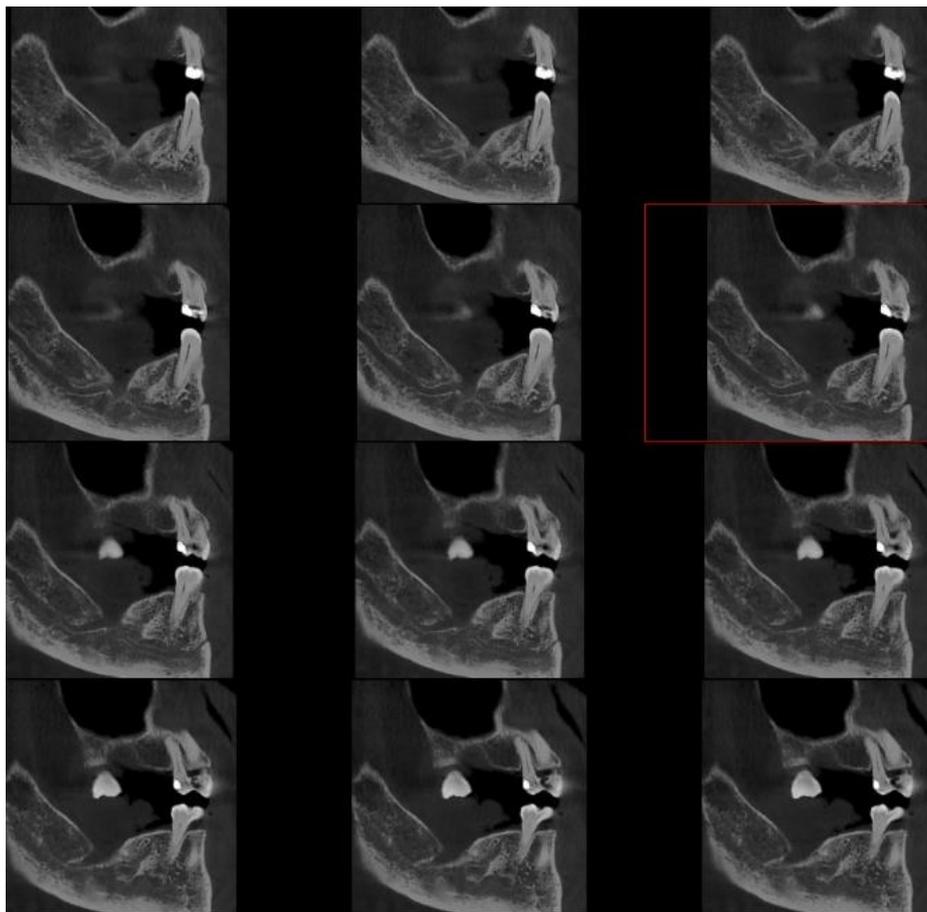


Figura 26. Control postquirúrgico a los 12 meses.

Se observan tejidos blandos en excelentes condiciones con resultados estables en el tiempo



Fotografía 27. Radiografía panorámica 12 meses después del tratamiento



Fotografía 28. Cortes tomograficos sagitales 12 meses después de la cirugía

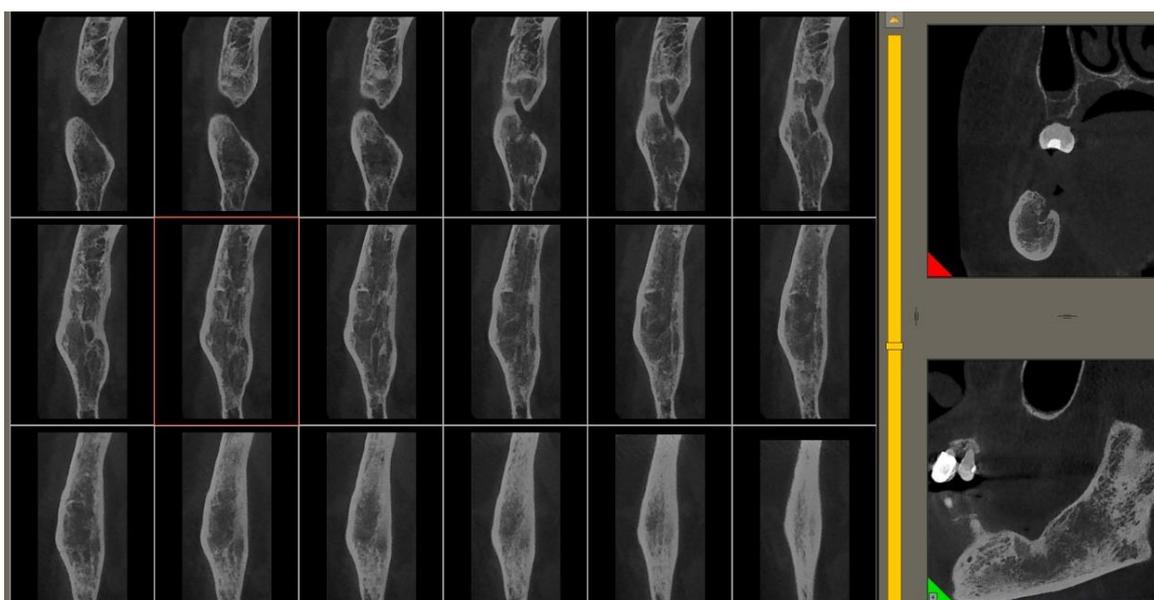


Figura 29. Cortes tomograficos sagitales, axiales y coronales

PRESENTACIÓN DE CASO CLÍNICO #2

Nota: Este caso fue realizado en el Hospital de las Fuerzas Armadas H1, por el Dr. Patricio Unda Jaramillo tutor de la tesis, Cirujano Oral y Maxilofacial en conjunto con el autor de esta tesis.

PACIENTE Mujer de 71 años de edad

HÁBITOS no refiere hábitos tóxicos

ANTECEDENTES osteoporosis, diabetes, hipertensión, artrosis, asma

FÁRMACOS 2009-2017 ácido Ibandronico (Bonviva) 3 mg cada 3 meses.

Coaprobrel, norvax, janumet, clopidrogel, crestor 5 mg, clarisol, ventolin, gelicar.

MOTIVO DE CONSULTA

Paciente que acude al servicio de Cirugía Oral y Maxilofacial del hospital de las fuerzas armadas referida por odontólogo de practica general el día 4 de enero del 2017, por presentar lesión en mandíbula lado derecho por más de 4 meses de evolución sin cicatrización, dolor y descarga de material purulento, a partir de una extracción dental realizada por un profesional odontólogo de practica general.

La paciente refirió que en la fecha 26 de julio del 2017 se realizó una extracción de pieza dental # 47 por odontólogo de práctica general. A partir del mes de septiembre comenzaron los síntomas, en el mes de diciembre comenzó a sentir dolor y secreción de pus, en diciembre se hace atender en el ministerio de defensa y posteriormente desde ahí es remitida al hospital militar.

EXPLORACIÓN EXTRABUCAL

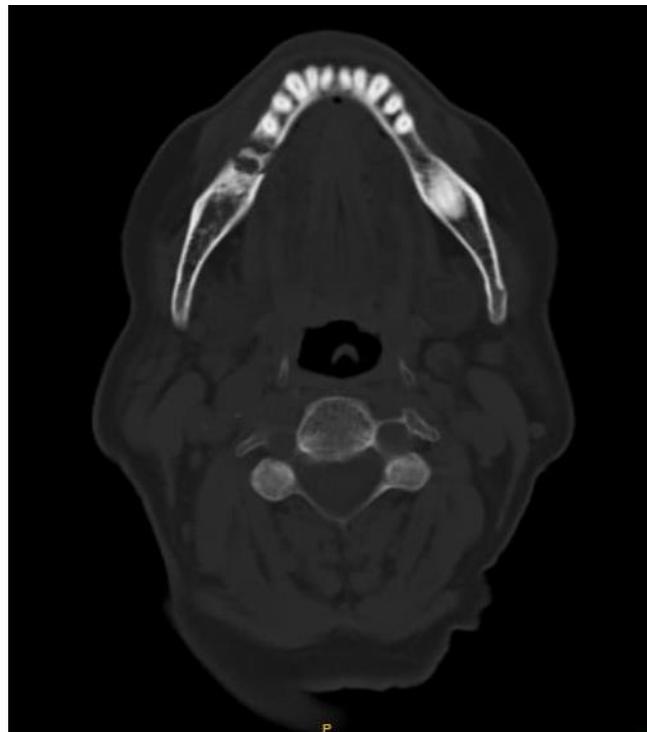


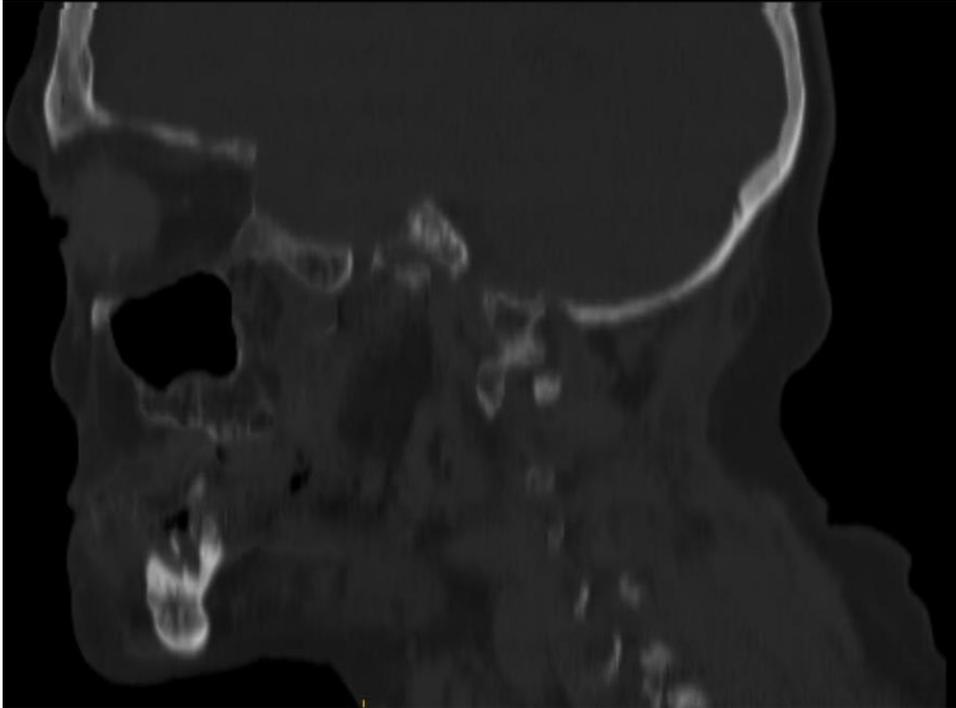
Fotografía 30. Aspecto extraoral

- Normocefalica
- Sin adenopatías palpables
- Máculas faciales correspondientes a la edad.
- Edad cronológica corresponde a la edad aparente.

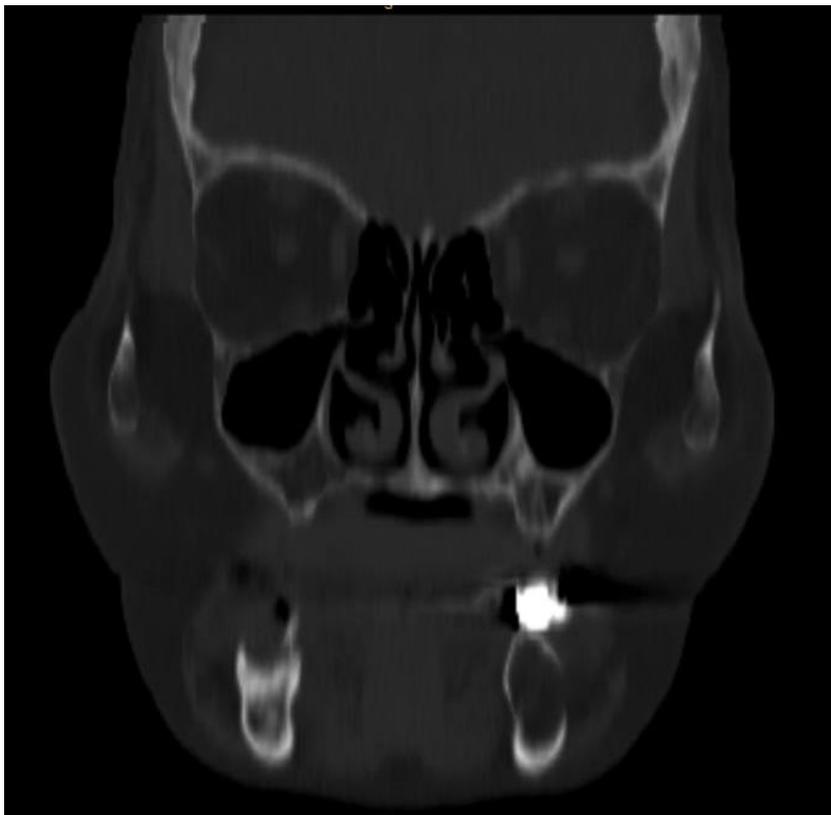
EXPLORACIÓN INTRABUCAL

Fotografía 31. Presencia de secuestro óseo y presencia de secreción purulenta

RADIOGRAFIA LATERAL DE CRANEO**Fotografía 32. Radiografía lateral de cráneo****Fotografía 33. Corte axial tomografía computarizada**



Fotografía.34 Corte sagital tomografía computarizada



Fotografía 35. Corte coronal tomografía computarizada



Fotografía 36. Reconstrucción 3D

PROCEDIMIENTO



Figura 37. Obtención de las muestras de sangre

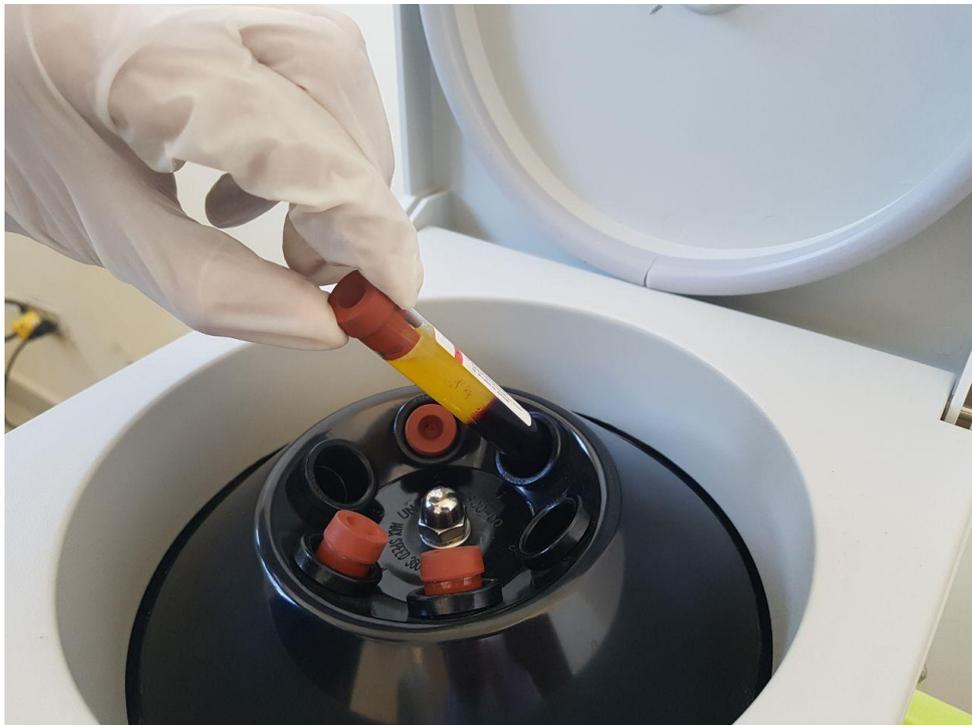


Figura 38. Colocación inmediata de los tubos y centrifugado inmediato a 2700 rpm 12 por minutos



Figura 39. Levantamiento de colgajo mucoperiostico y presencia de mayor exposición de la lesión



Figura 40 y 41. Remoción de sequestro óseo y presencia de tejido de granulación



Figura 42. Lavado de la cavidad con solución antibiótica ampicilina más sulbactan 1.5 gramos



Figura 43. Hueso remanente sano después del desbridamiento y limpieza quirúrgica



Figura 44. Preparación de los coágulos de fibrina

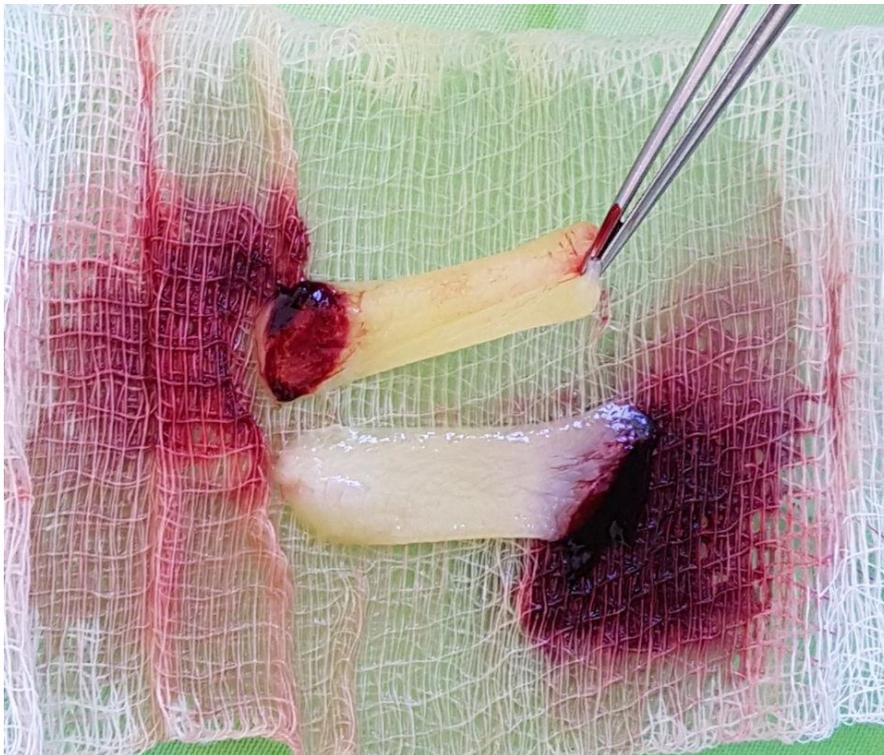


Figura 45. Conformación de membranas de fibrina

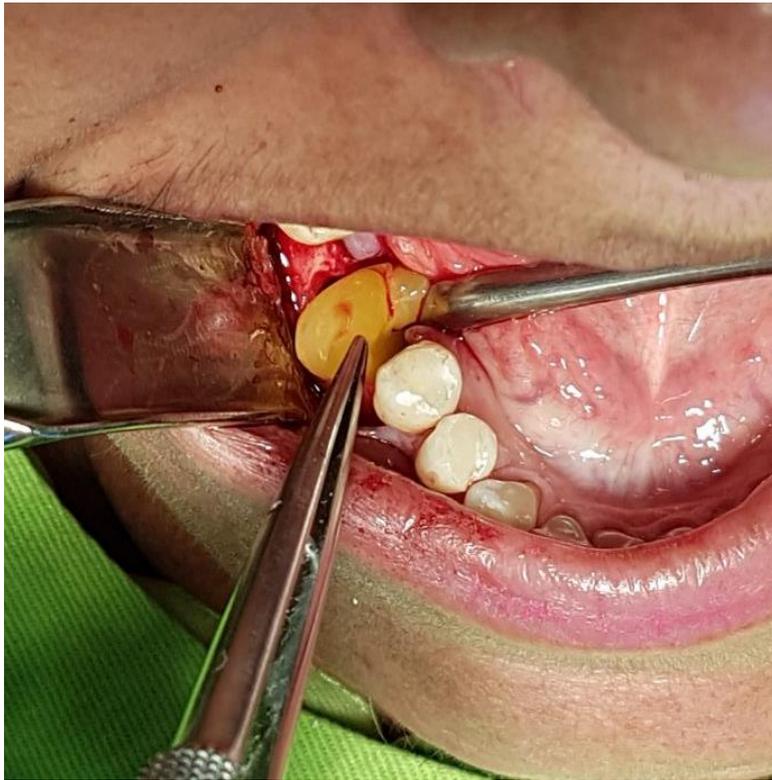


Figura 46. Colocación de coagulo de fibrina en la profundidad del defecto óseo



Figura 47. Colocación de membrana de PRF y reposición de colgajo



Figura 48. Cierre de la herida libre de tensión



Figura 49. Control postquirúrgico a los 30 días postoperatorios



Figura 50. Control postoperatorio a los 6 meses se observa excelente cicatrización de los tejidos blandos



Figura 51. Control postquirúrgico a los 12 meses se observan tejidos blandos en excelentes condiciones con resultados estables en el tiempo

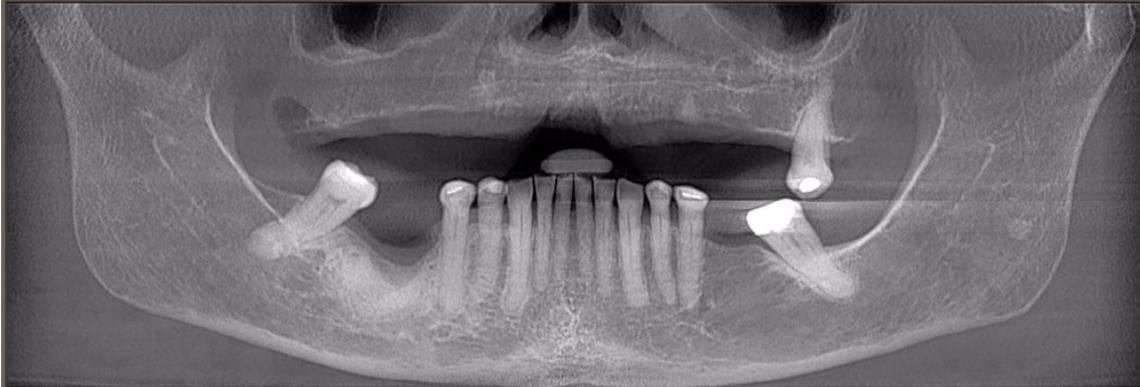


Figura 52. Radiografía panorámica 12 meses después del tratamiento



Figura 53. Tomografía volumétrica de haz cónico corte sagital

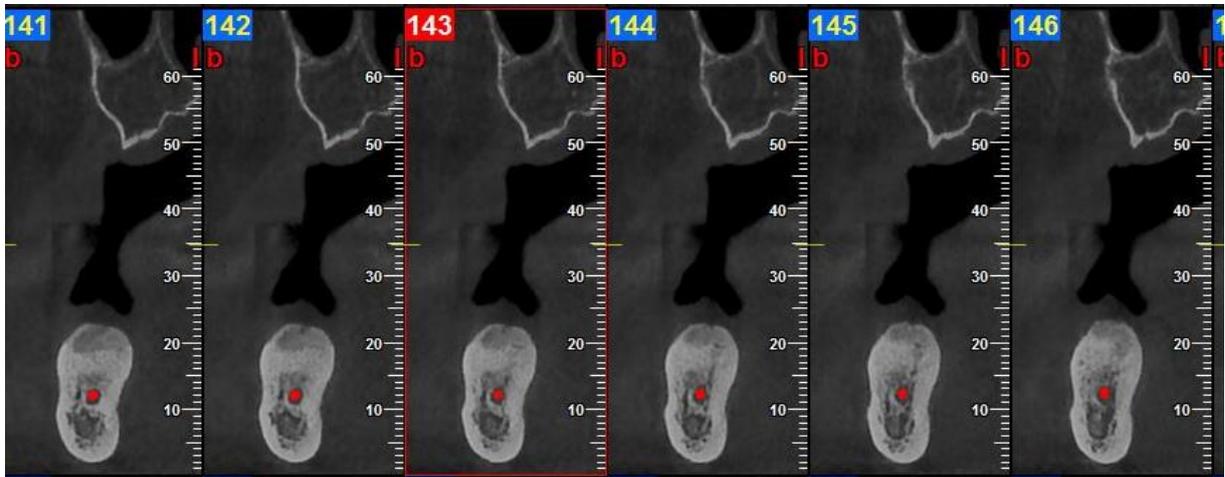


Figura 54. Cortes coronales tomografía volumétrica de haz cónico

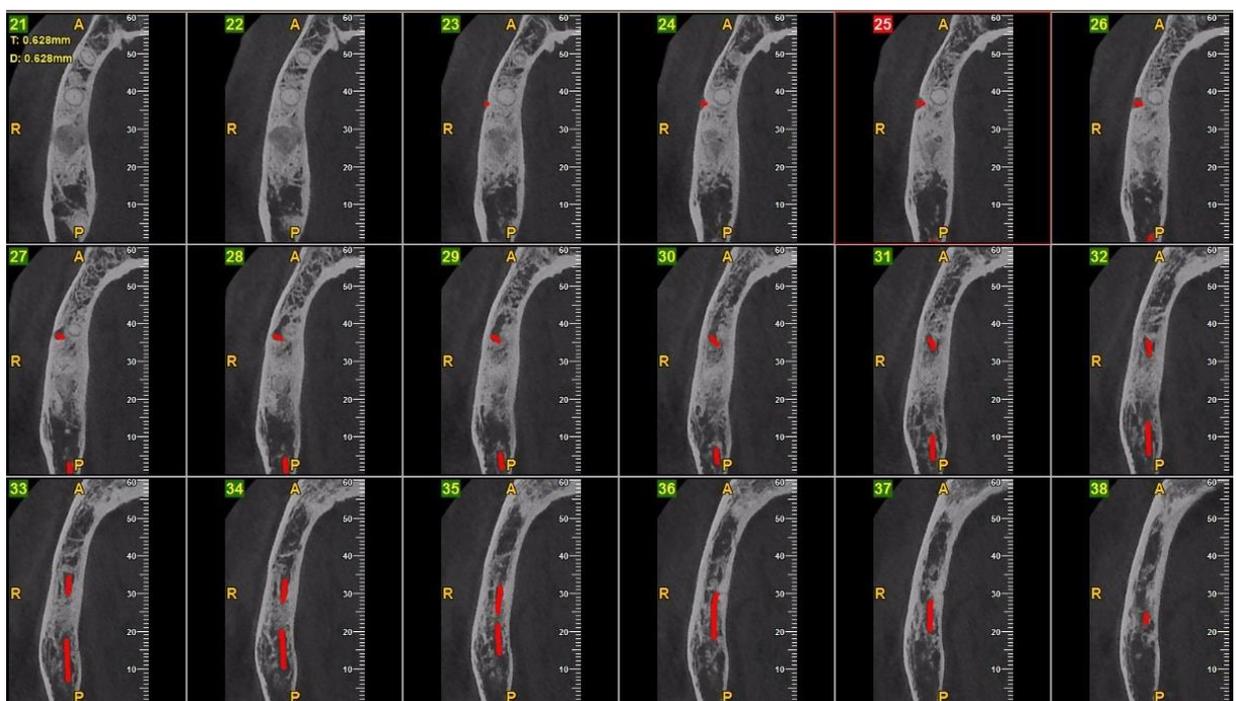


Figura 55. Cortes axiales tomografía volumétrica de haz cónico

Reconstrucción 3D

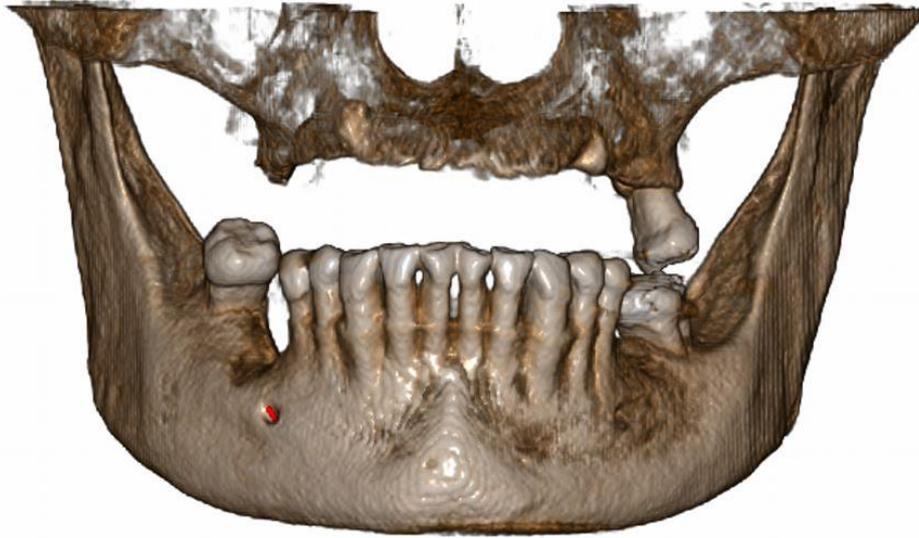


Figura 56. Reconstrucción 3D postquirúrgico 1 año

13. Bibliografía

- Kademani, D., & Tiwana, P., (2017). Atlas de Cirugía Oral & Maxilofacial. 1era edición. Editorial Amolca. Caracas – Venezuela.
- Sonick, M., & Hwang, D., (2013). Desarrollo del Sitio Implantar. 1era edición. Editorial Amolca. Caracas – Venezuela.
- James, H., & Ellis III, E., & Tucker, M., (2014). Cirugía Oral y Maxilofacial Contemporánea. Sexta edición. Editorial Elsevier. Barcelona – España.
- Alves, N., & Cândido, P., (2009). Anatomía Aplicada a la Odontología. 1era edición. Editorial Livraria Santos. Sao Paulo- Brasil
- Vellini, F., (2004). Ortodoncia Diagnostico y Planificación Clínica. 2da edición. Editorial Artes Médicas. Sao Paulo- Brasil.
- Miron, R., & Choukroun, J., (2017). Platelet Rich in Fibrin Regenerative Dentristry Biological Background Clinical Indication. 1era edición. Editorial John Wiley. USA.
- Marx, R., (2011). Oral and Intravenous Bisphosphonate Induced Osteonecrosis of the Jaws. Second Edition. Editorial Quintessence. Chicago-USA.
- Navarro Vila, C., (2009). Tratado de Cirugía Oral y Maxilofacial. 2da edición. Editorial Arán Ediciones. Madrid – España.
- Northol, J Hartlev., (2016). International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery: Surgical treatment of osteonecrosis of the jaw with the use of platelet-rich fibrin: a prospective study of 15 patients.
- Fleisher, K., & Kontio, R., & Otto, .,(2016) AO Foundation, Switzerland. Antiresortive Drug – related Osteonecrosis of the Jaw (ARONJ) – a Guide to Research.
- Soydan, S., & Uckan, S., (2013). Management of Bisphosphonate- related Osteonecrosis of the Jaw With a Platelet- Rich Fibrin Membrane: Technical Report. *American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons Journal oral Maxillofacial Surgery.*

- Arpornmaeklong P, Kochel M, Depprich R, Kubler NR, Wurzler KK. (2004). Influence of platelet-rich plasma (PRP) on osteogenic differentiation of rat bone marrow stromal cells. An in vitro study. *International Journal of Oral Maxillofacial Surgery*. 33:60-70
- Aghaloo, T., Hazboun, R., & Tetradis, S. (2015). Pathophysiology of Osteonecrosis of the Jaws. *Oral and Maxillofacial Surgery Clinics of North America*, 27(4), 489–496. <https://doi.org/10.1016/j.coms.2015.06.001>
- Al-Hamed, F. S., Tawfik, M. A. M., & Abdelfadil, E. (2017). Clinical effects of platelet-rich fibrin (PRF) following surgical extraction of lower third molar. *Saudi Journal for Dental Research*, 8(1–2), 19–25. <https://doi.org/10.1016/j.sjdr.2016.05.002>
- Bodem, J. P., Kargus, S., Engel, M., Hoffmann, J., & Freudsperger, C. (2015). Value of nonsurgical therapeutic management of stage i bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery*, 43(7), 1139–1143. <https://doi.org/10.1016/j.jcms.2015.05.019>
- Choukroun, J., Diss, A., Simonpieri, A., Dohan, A. J. J. J., Mouhyi, J., Dohan, D. M., ... Dohan, D. M. (2006). Platelet-rich fibrin (PRF): A second-generation platelet concentrate . Part IV : Clinical effects on tissue healing. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*, 101(3), 56–60. <https://doi.org/10.1016/j.tripleo.2005.07.011>
- Choukroun, J., Diss, A., Simonpieri, A., Girard, M. O., Schoeffler, C., Dohan, S. L., ... Dohan, D. M. (2006). Platelet-rich fibrin (PRF): A second-generation platelet concentrate. Part V: Histologic evaluations of PRF effects on bone allograft maturation in sinus lift. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology and Endodontology*, 101(3), 299–303. <https://doi.org/10.1016/j.tripleo.2005.07.012>
- Cortese, A., Pantaleo, G., Borri, A., Caggiano, M., & Amato, M. (2016). Platelet-rich fibrin (PRF) in implant dentistry in combination with new bone regenerative technique in elderly patients. *International Journal of Surgery Case Reports*, 28, 52–56. <https://doi.org/10.1016/j.ijscr.2016.09.022>
- D'Souza, J., Lowe, D., & Rogers, S. N. (2014). Changing trends and the role of

medical management on the outcome of patients treated for osteoradionecrosis of the mandible: Experience from a regional head and neck unit. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 52(4), 356–362. <https://doi.org/10.1016/j.bjoms.2014.01.003>

Del Fabbro, M., Gallesio, G., & Mozzati, M. (2015). Autologous platelet concentrates for bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw treatment and prevention. A systematic review of the literature. *European Journal of Cancer*, 51(1), 62–74. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2014.10.015>

Dohan, D. M., Choukroun, J., Diss, A., Dohan, S. L., Dohan, A. J. J., Mouhyi, J., & Gogly, B. (2006a). Platelet-rich fibrin (PRF): A second-generation platelet concentrate. Part I: Technological concepts and evolution. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology and Endodontology*, 101(3). <https://doi.org/10.1016/j.tripleo.2005.07.008>

Dohan, D. M., Choukroun, J., Diss, A., Dohan, S. L., Dohan, A. J. J., Mouhyi, J., & Gogly, B. (2006b). Platelet-rich fibrin (PRF): A second-generation platelet concentrate. Part III: Leucocyte activation: A new feature for platelet concentrates? *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology and Endodontology*, 101(3). <https://doi.org/10.1016/j.tripleo.2005.07.010>

FLEISHER, K. E; CHAN, K. C.; AMINTAVAKOLI, N. (2016). *Imaging modalities for antiresorptive drug-related Osteonecrosis of the Jaw. Antiresorptive Drug-related Osteonecrosis of the Jaw (ARONJ)— a Guide to Research.*

Gönen, Z. B., & Yılmaz Asan, C. (2017). Treatment of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw using platelet-rich fibrin. *Cranio - Journal of Craniomandibular Practice*, 35(5), 332–336. <https://doi.org/10.1080/08869634.2016.1203093>

Hansen, T., Kunkel, M., Weber, A., & James Kirkpatrick, C. (2006). Osteonecrosis of the jaws in patients treated with bisphosphonates - Histomorphologic analysis in comparison with infected osteoradionecrosis. *Journal of Oral Pathology and Medicine*, 35(3), 155–160. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0714.2006.00391.x>

Jarnbring, F., Kashani, A., Björk, A., Hoffman, T., Krawiec, K., Ljungman, P., &

- Lund, B. (2015). Role of intravenous dosage regimens of bisphosphonates in relation to other aetiological factors in the development of osteonecrosis of the jaws in patients with myeloma. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, *53*(10), 1007–1011.
<https://doi.org/10.1016/j.bjoms.2015.10.006>
- Kaibuchi, N., Iwata, T., Yamato, M., Okano, T., & Ando, T. (2016). Multipotent mesenchymal stromal cell sheet therapy for bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw in a rat model. *Acta Biomaterialia*, *42*, 400–410.
<https://doi.org/10.1016/j.actbio.2016.06.022>
- Kim, D. W., Jung, Y. S., Park, H. S., & Jung, H. D. (2013). Osteonecrosis of the jaw related to everolimus: A case report. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, *51*(8), e302–e304.
<https://doi.org/10.1016/j.bjoms.2013.09.008>
- Kos, M., Kuebler, J. F., Luczak, K., & Engelke, W. (2010). Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: A review of 34 cases and evaluation of risk. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery*, *38*(4), 255–259.
<https://doi.org/10.1016/j.jcms.2009.06.005>
- Kuijpers, S. C. C., De Jong, E., Hamdy, N. A. T., & Richard Van Merkesteyn, J. P. (2011). Initial results of the treatment of diffuse sclerosing osteomyelitis of the mandible with bisphosphonates. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery*, *39*(1), 65–68. <https://doi.org/10.1016/j.jcms.2010.03.014>
- Lopez-Jornet, P., Sanchez Perez, A., Amaral Mendes, R., & Tobias, A. (2016). Medication-related osteonecrosis of the jaw: Is autologous platelet concentrate application effective for prevention and treatment? A systematic review. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery*, *44*(8), 1067–1072. <https://doi.org/10.1016/j.jcms.2016.05.004>
- Maluf, G., Caldas, R. J., & Silva Santos, P. S. (2018). Use of Leukocyte- and Platelet-Rich Fibrin in the Treatment of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaws. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, *76*(1), 88–96.
<https://doi.org/10.1016/j.joms.2017.06.004>
- Maluf, G., de Pinho, M. C., da Cunha, S. R. de B., Santos, P. S. da S., &

- Fregnani, E. R. (2016). Surgery combined with lprf in denosumab osteonecrosis of the jaw: Case report. *Brazilian Dental Journal*, 27(3), 353–358. <https://doi.org/10.1590/0103-6440201600662>
- Marx, R. E. (2009). Reconstruction of Defects Caused by Bisphosphonate-Induced Osteonecrosis of the Jaws. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 67(5 SUPPL.), 107–119. <https://doi.org/10.1016/j.joms.2008.12.007>
- Mozzati, M., Gallesio, G., Arata, V., Pol, R., & Scoletta, M. (2012). Platelet-rich therapies in the treatment of intravenous bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: A report of 32 cases. *Oral Oncology*, 48(5), 469–474. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2011.12.004>
- Nørholt, S. E., & Hartlev, J. (2016). Surgical treatment of osteonecrosis of the jaw with the use of platelet-rich fibrin: a prospective study of 15 patients. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 45(10), 1256–1260. <https://doi.org/10.1016/j.ijom.2016.04.010>
- Rogers, S. N., Palmer, N. O. A., Lowe, D., & Randall, C. (2015). United Kingdom nationwide study of avascular necrosis of the jaws including bisphosphonate-related necrosis. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 53(2), 176–182. <https://doi.org/10.1016/j.bjoms.2014.11.008>
- Siddiqi, A., Payne, A. G. T., & Zafar, S. (2009). Bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw: a medical enigma? *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology and Endodontology*, 108(3), e1–e8. <https://doi.org/10.1016/j.tripleo.2009.04.027>