



**UNIVERSIDAD DE CIENCIAS Y ARTES DE CHIAPAS**

**FACULTAD DE CIENCIAS ODONTOLÓGICAS**

**Y**

**SALUD PÚBLICA**

**FRECUENCIA DEL USO DE BIFOSFONATOS EN PACIENTES  
QUE ACUDIERON AL HOSPITAL GENERAL DR. BELISARIO  
DOMÍNGUEZ, ISSSTE, TUXTLA GUTIÉRREZ; EN EL PERÍODO  
ENERO - JULIO 2019**

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE  
CIRUJANO DENTISTA**

**PRESENTA**

**IVANIA LARISSA ALCÁNTARA CHAMPO**

**ASESORES**

**Dra. María Georgina Rivas Bocanegra**

**Mtro. Paulo César Ramos Núñez**

**Dr. Luis Gabriel Rosales Coutiño**

**Tuxtla Gutiérrez, Chiapas**

**Octubre 2019**



UNIVERSIDAD DE CIENCIAS Y ARTES DE CHIAPAS  
DIRECCION DE SERVICIOS ESCOLARES  
DEPARTAMENTO DE SERVICIOS ESCOLARES



Autorización de Impresión

Lugar y Fecha: Tuxtla Gutiérrez Chiapas a, 28 de Octubre del 2019

C. IVANIA LARISSA ALCÁNTARA CHAMPO

Pasante del Programa Educativo de: CIRUJANO DENTISTA

Realizado el análisis y revisión correspondiente a su trabajo recepcional denominado:

**Frecuencia del uso de bifosfonatos en pacientes que acudieron al Hospital General Dr. Belisario Domínguez ISSSTE, Tuxtla Gutiérrez, Chiapas; en el período Enero-Julio 2019**

En la modalidad de: TESIS PROFESIONAL

Nos permitimos hacer de su conocimiento que esta Comisión Revisora considera que dicho documento reúne los requisitos y méritos necesarios para que proceda a la impresión correspondiente, y de esta manera se encuentre en condiciones de proceder con el trámite que le permita sustentar su Examen Profesional.

Revisores

ATENTAMENTE



Firmas

Dra. María Georgina Rivas Bocanegra

FACULTAD DE CIENCIAS  
ODONTOLÓGICAS  
Y SALUD PÚBLICA

Mtro. Paulo César Ramos Núñez

Dr. Luis Gabriel Rosales Coutiño (asesor tesis)

## AGRADECIMIENTO

El presente trabajo de investigación lo dedico principalmente a Dios, por ser el inspirador y darme fuerza para continuar en este proceso de obtener uno de los logros más anhelados por mi persona.

A mis padres, por su amor, trabajo y sacrificio durante los años de mi formación académica, gracias a ustedes he logrado llegar hasta aquí y convertirme en lo que soy. Es un orgullo y privilegio ser su hija, son los mejores padres.

Un profundo agradecimiento a todas las autoridades y personal del Hospital General de ISSSTE, Tuxtla Gutiérrez, Chiapas, por confiar en mí, abrirme las puertas y permitirme realizar el proceso de investigación dentro de sus instalaciones.

Finalmente quiero expresar mi más grande y sincero agradecimiento a los doctores C. María Georgina Rivas Bocanegra, C. Luis Gabriel Rosales Coutiño y C. Paulo Cesar Ramos Núñez, principales colaboradores durante todo este proceso, quienes con su dirección, conocimiento, enseñanza y colaboración permitieron el desarrollo de este trabajo.

# ÍNDICE

<b>ÍNDICE DE TABLAS</b> .....	5
<b>CAPITULO I</b> .....	6
<b>INTRODUCCIÓN</b> .....	7
<b>CAPITULO II</b> .....	9
<b>PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA</b> .....	10
<b>CAPITULO III</b> .....	12
<b>JUSTIFICACIÓN</b> .....	13
<b>CAPITULO IV</b> .....	15
4. ANTECEDENTES .....	16
4.1 EL ENVEJECIMIENTO POBLACIONAL EN MÉXICO .....	16
4.2 SALUD DE LAS PERSONAS ADULTAS MAYORES EN MÉXICO .....	17
4.3 HISTORIA DE LOS BIFOSFONATOS .....	18
4.4 CARACTERÍSTICAS QUÍMICAS .....	19
4.5 CLASIFICACIÓN .....	21
4.6 CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS .....	22
4.6.1 MECANISMO DE ACCIÓN .....	24
4.7 INDICACIÓN CLÍNICA DE LOS BIFOSFONATOS .....	26
4.8 EFECTOS ADVERSOS Y LIMITACIONES EN EL USO DE BIFOSFONATOS .....	29
4.8 OSTEOPOROSIS .....	30
4.9 OSTEONECROSIS MAXILO-MANDIBULAR .....	31
4.9.1 FACTORES DE RIESGO .....	33
4.9.2 FISIOPATOLOGÍA DE OSTEONECROSIS MANDIBULAR .....	33
4.9.3 DIAGNÓSTICO CLÍNICO .....	34
4.9.4 ESTADIOS Y TRATAMIENTO .....	35
4.9.5 PREVENCIÓN .....	37
<b>CAPITULO V</b> .....	38
<b>OBJETIVO GENERAL</b> .....	39
<b>OBJETIVOS ESPECÍFICOS</b> .....	39

<b>CAPÍTULO VI.....</b>	<b>40</b>
<b>6. METODOLOGÍA.....</b>	<b>41</b>
<b>6.1 DISEÑO DEL ESTUDIO .....</b>	<b>41</b>
<b>6.2 DESCRIPCIÓN DEL ÁREA DE ESTUDIO.....</b>	<b>41</b>
<b>6.3 POBLACIÓN.....</b>	<b>41</b>
<b>6.4 DEFINICIÓN DE LAS UNIDADES DE ESTUDIO .....</b>	<b>42</b>
<b>6.4.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN .....</b>	<b>42</b>
<b>6.4.2 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN .....</b>	<b>42</b>
<b>6.5 VARIABLES Y OPERACIONALIZACIÓN.....</b>	<b>43</b>
<b>6.6 TÉCNICAS E INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS.....</b>	<b>44</b>
<b>6.7 PROCEDIMIENTO PARA RECOLECCIÓN DE DATOS.....</b>	<b>44</b>
<b>6.8 ANÁLISIS DE RESULTADOS .....</b>	<b>45</b>
<b>6.9 CONSIDERACIONES ÉTICAS .....</b>	<b>45</b>
<b>6.7 ASPECTOS ADMINISTRATIVOS.....</b>	<b>45</b>
<b>6.7.1 RECURSOS HUMANOS.....</b>	<b>45</b>
<b>6.8 CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES .....</b>	<b>46</b>
<b>CAPITULO VII.....</b>	<b>47</b>
<b>7. ANÁLISIS DE RESULTADOS .....</b>	<b>48</b>
<b>CAPITULO VIII.....</b>	<b>53</b>
<b>8. DISCUSIÓN .....</b>	<b>54</b>
<b>CAPITULO IX.....</b>	<b>56</b>
<b>9. CONCLUSIONES.....</b>	<b>57</b>
<b>9.1 PROPUESTA.....</b>	<b>59</b>
<b>GLOSARIO DE TÉRMINOS .....</b>	<b>70</b>
<b>ANEXOS .....</b>	<b>71</b>
<b>LITERATURA CITADA .....</b>	<b>74</b>

## ÍNDICE DE TABLAS

TABLA 1 PACIENTES POR EDAD POR GRUPOS DE 10 .....	48
TABLA 2 CLASIFICACIÓN POR SEXO DE PACIENTES ATENDIDOS EN EL HOSPITAL GENERAL DR. BELISARIO DOMÍNGUEZ EN EL PERIODO ENERO-JULIO 2019 .....	49
TABLA 3 FRECUENCIA DE USO DE BIFOSFONATOS POR ESPECIALIDAD MÉDICA EN EL HOSPITAL GENERAL DR. BELISARIO DOMÍNGUEZ, ENERO-JULIO 2019.....	50
TABLA 4 FRECUENCIA DE USO DE BIFOSFONATOS POR PATOLOGÍA MEDICA EN EL HOSPITAL GENERAL DR. BELISARIO DOMÍNGUEZ, ENERO-JULIO 2019.....	50
TABLA 5 INFORMACIÓN SOBRE PRECAUCIONES Y EFECTOS ADVERSOS DE LOS BIFOSFONATOS .....	51
TABLA 6 PACIENTES QUE ACUDEN AL ODONTÓLOGO.....	52
TABLA 7 CICLO DE MEDICACIÓN CON BIFOSFONATOS.....	52

# CAPITULO I

# INTRODUCCIÓN

## INTRODUCCIÓN

Los bifosfonatos son un grupo de medicamentos utilizados para la prevención y tratamiento de enfermedades con resorción ósea, como la osteopenia, cáncer con metástasis ósea, hipercalcemia en casos de mieloma múltiple, enfermedad de Paget y para estabilizar la pérdida de masa ósea en mujeres postmenopáusicas con osteoporosis. En nuestro país, el uso de inhibidores de osteoclastos se usa en el contexto de osteoporosis y de metástasis óseas. Se espera que para el año 2020 por lo menos 24 millones de personas requieran estos medicamentos para el tratamiento de la osteoporosis y 27,000 personas para metástasis óseas (Chaurand-Lara & Et, 2019). Los bifosfonatos disminuyen el recambio óseo al inhibir la actividad osteoclástica. El alendronato y risedronato (orales) indicados para el tratamiento de la osteoporosis se consideran de bajo riesgo para producir osteonecrosis mandibular. Los intravenosos como el pamidronato (considerado de primera generación), o el zolendronato, que se utilizan para el control de hipercalcemia secundaria a metástasis o a la enfermedad de Paget; tienen mayor riesgo de relacionarse con osteonecrosis mandibular. Asimismo, está reportado que a mayor tiempo de tratamiento mayor riesgo de padecerla. La osteonecrosis secundaria a bifosfonatos se manifiesta por exposición de hueso en el sitio afectado, fístulas oroantrales o cutáneas, inflamación, dolor y fiebre. Este cuadro clínico es de complejo abordaje, compromete y afecta la calidad de vida de los pacientes, ya que hasta este momento el tratamiento es paliativo sin importar que se suspenda la medicación.

A nivel estatal, en el 2019, el ISSSTE ha brindado servicio a 1,262 pacientes en hematología, 674 de oncología médica, 12,185 de ortopedia/traumatología y 2,219 de reumatología.

En el 2018, en el Hospital General Dr. Belisario Domínguez, ISSSTE, Tuxtla Gutiérrez se atendió en promedio 69,560 consultas anuales (2018), de los cuales 11,385 son de primera vez y 58,175 son subsecuentes. Del total de derechohabientes 24,258 fueron hombres y 45,302 mujeres; por edades 31,021 se encontraban en el rango de edad de 45 a 64 años y 19,492 pacientes se encuentran en los 65 o más años. (ISSSTE, 2018)

El propósito de esta investigación es determinar los principales usos de los bifosfonatos en la atención médica y la frecuencia de pacientes tratados con dicha medicación de acuerdo al sexo y edad, de esta forma coadyuvar en la propuesta de un protocolo para la atención multidisciplinaria de pacientes bajo terapia con bifosfonatos del Hospital General “Dr. Belisario Domínguez” del ISSSTE; insistiendo en el manejo conjunto entre la comunidad médica para instaurar una valoración previa y otorgar información necesaria a pacientes candidatos para la administración de bifosfonatos, identificando la población vulnerable y de esta forma disminuir el riesgo de efectos secundarios y complicaciones como la osteonecrosis de los maxilares debido a su aplicación.

# CAPITULO II

# PLANTEAMIENTO

# DEL PROBLEMA

## PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Los bifosfonatos son análogos estructurales del pirofosfato, son medicamentos administrados exitosamente para tratar enfermedades progresivas del esqueleto como: mieloma múltiple, metástasis óseas, osteoporosis y otras enfermedades metabólicas óseas. Actualmente son los agentes de primera línea para el tratamiento de estos padecimientos que se han incrementado en los últimos años y se incrementarán debido al progresivo envejecimiento demográfico en nuestro país.

Su acción biológica es inhibir la resorción ósea por medio del deterioro y la apoptosis de los osteoclastos. Recientemente se encontró como efecto secundario la osteonecrosis mandibular y maxilar, complicación de la terapia de larga duración y acción directa de los bifosfonatos, definiéndose como hueso alveolar expuesto y necrótico. En 2005 Brian y colaboradores reportaron que la osteonecrosis mandibular afectó a 10% de los 211 pacientes que recibían ácido zoledrónico y 4% de los 413 pacientes que recibían pamidronato.

En México en los últimos años se ha visto un aumento significativo de pacientes referidos al departamento de Cirugía Oral y Maxilofacial por esta complicación, después de varias extracciones dentales. De hecho, la incidencia de esta complicación es del 68.1% en mandíbula y 27.7% en maxilar, por lo que la detección temprana de los signos y síntomas es de una extraordinaria importancia pues de este modo el paciente puede recibir tratamiento odontológico inmediato y así elevar su calidad de vida.

Es importante tomar en cuenta que demográficamente México refleja cambios importantes en la composición de los grupos poblacionales, el panorama demuestra un proceso de envejecimiento a pasos acelerados en la población mexicana, por lo cual las

enfermedades crónicas tenderán a aumentar con el consiguiente uso de bifosfonatos y el incremento de los efectos adversos en la población. (Denisse, 2015)

Consideramos que aún es insuficiente el conocimiento del gremio médico y odontológico de los efectos adversos que causan los bifosfonatos, por lo que esto pudiera estar influyendo en no realizar un diagnóstico precoz de la osteonecrosis mandibular , así como la prevención oportuna a través del manejo por parte de ambos profesionales de la salud, motivo por el cual es imperativo desarrollar mejores estrategias para su prevención y tratamiento, estableciendo un protocolo en atención odontológica en todos los pacientes bajo terapia resortiva.

De acuerdo a lo mencionado con anterioridad, nuestro estudio se llevó a cabo en los pacientes del Hospital General “Dr. Belisario Domínguez”, del Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado (ISSSTE), ubicado en la Ciudad de Tuxtla Gutiérrez, Chiapas para identificar la frecuencia del uso de bifosfonatos en pacientes que acudieron en el período enero - julio de 2019.

# CAPITULO III

# JUSTIFICACIÓN

## JUSTIFICACIÓN

Los bifosfonatos han mejorado la calidad de vida de muchos pacientes con neoplasias, debido a su eficacia comprobada de limitar el dolor y las metástasis óseas, también han disminuido de manera significativa el riesgo de fractura en pacientes con osteoporosis (Gomez Clavel, Sanders Muñoz, & Laguna Juarez, 2009). En las últimas décadas se ha ido observando un cambio en el uso de bifosfonatos en la población mexicana, como mencionamos dichos medicamentos son utilizados para la prevención y tratamiento de enfermedades con resorción ósea. Según estudio, en nuestro país el uso de inhibidores de osteoclastos se usa en el contexto de osteoporosis y de metástasis óseas (Chaurand-Lara & Et, 2019). De acuerdo con estudio la osteoporosis es un importante problema de salud, con una prevalencia que supera el 80% en mujeres mayores de 70 años, en el 33.95% de los casos son tratados con bifosfonatos (Idarreta I, 2010). Lógicamente, el envejecimiento de la población hace pensar que en el futuro la prevalencia de esta patología irá en aumento de igual forma que la prescripción de medicación con bifosfonatos por parte de los médicos especialistas.

México enfrenta un enérgico y acelerado proceso de envejecimiento poblacional, en la actualidad la ciudad de México es la más envejecida representando 13.36% de la población total, para el año 2030 se espera que 20.45% de su población tenga 60 años. De esta manera, aunque la población mexicana continúa siendo predominantemente joven, no puede eludir el hecho de que va hacia una población más envejecida, transición que inició a mediados de los años noventa, por ello el crecimiento acelerado de la población en edades avanzadas que México experimentará en años próximos, debe considerarse como una importante preocupación social, debido a la fragilidad en las condiciones de salud, la mayor

incidencia y prevalencia de enfermedades crónico-degenerativas, imponiendo la necesidad de enfrentar el proceso de envejecimiento que requerirá integrar acciones sociales y modificar la atención en la salud de estos grupos vulnerables que en un futuro serán candidatos a bifosfonatos y sus posibles efectos adversos. (Denisse, 2015)

Sin embargo, la asociación del uso de los bifosfonatos con la osteonecrosis de maxilar-mandíbula ha sido reportada como un problema creciente. La necrosis avascular-mandibular asociada al uso de bifosfonatos se reportó por vez primera en 2003 y se ha incrementado paulatinamente. En 2005 Carter y colaboradores expusieron cinco casos de necrosis maxilar asociada con administración de bifosfonatos. Existen autores que consideran esta complicación como una epidemia que crece debido al aumento en el número de pacientes que envejecen y se benefician del tratamiento con bifosfonatos. Por lo tanto, la prevención, diagnóstico y tratamiento de los efectos adversos como la osteonecrosis de maxilares va adquiriendo mayor importancia (Cortes-Motta M, 2016). Motivo por el cual se hace un llamado a la comunidad médica y odontológica para informarse de esta problemática, ya que cuando se establece es irreversible y su manejo es paliativo.

No existen estudios acerca del tema en México y menos aun en Chiapas. Nuestro estudio aportará conocimiento sobre la problemática de salud acerca del uso irracional y descomunal de bifosfonatos en el entorno médico y odontológico al ignorar los efectos adversos que podrían ocasionar en los pacientes que reciben esta medicación en muchos casos sin conocimiento de las complicaciones, exhortando a un manejo conjunto en atención medica/odontológica con el suficiente conocimiento priorizando la prevención de futuras complicaciones al establecer un protocolo en todo paciente candidato o que ya se encuentra en tratamiento con bifosfonatos. (Denisse, 2015)

# CAPITULO IV

# ANTECEDENTES

## 4. ANTECEDENTES

### 4.1 EL ENVEJECIMIENTO POBLACIONAL EN MÉXICO

La transición demográfica es una transformación caracterizada por un descenso relevante en la mortalidad y natalidad poblacional. En México han sucedido dos etapas, la primera fase de esta transición comenzó en los años treinta del siglo XX con un descenso de la mortalidad, la segunda etapa de este proceso sucedió en los años setenta con acelerado descenso de la fecundidad. En conjunto, la baja en la mortalidad y en la fecundidad dieron impulso al predominio de la población adulta y de edades avanzadas.

Acorde con la Encuesta Intercensal del INEGI, en 2015, las personas adultas mayores conformaban 10.4% (12 millones 436 mil 321 personas) de la población total, con prevalencia en zonas rurales; a su vez, con información de las proyecciones poblacionales del CONAPO, para el año 2030 las personas adultas mayores representaran 14.6% (20 millones 14 mil 853 personas) del total de la población del país.

Actualmente hay más personas mayores de 60 años (11.7 millones) y las proyecciones indican que el fenómeno de envejecimiento demográfico es irreversible, debido principalmente a la disminución de la fecundidad y a que la muerte ocurre a edades más avanzadas. Con datos de la proyección de población del CONAPO, la Ciudad de México será la entidad con el mayor porcentaje de personas adultas mayores con respecto al total de la población (20.4%) en 2030; de estas personas, 57 de cada cien serán mujeres y los restantes 43, hombres, asimismo la edad promedio de este conjunto será de 70.7 años, ligeramente mayor para las mujeres (70.92 años) que para los hombres (70.4 años). Se observa un crecimiento acelerado de la población adulta mayor, se espera que la magnitud

aumente hasta llegar a poco más de 150 millones en 2050 (77.9 millones de mujeres y 72.9 de hombres), según las proyecciones del Consejo Nacional de Población (CONAPO). Este incremento, plantea que la etapa de transición demográfica que presenta nuestro país generará un impacto en el Sistema de Salud, así como cargas adicionales de trabajo de cuidados, acentuándose más en el futuro. (SEDESOL, 2017)

## 4.2 SALUD DE LAS PERSONAS ADULTAS MAYORES EN MÉXICO

La Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (ENSANUT) 2012 ofrece información sobre las condiciones de salud de las y los mexicanos, representa un insumo importante para identificar los retos en materia de salud hacia los próximos años. El deterioro funcional debido a la edad avanzada se refleja en la salud y calidad de vida de las personas. Por cuestiones físicas como de género, mujeres y hombres viven de manera diferente el proceso de envejecimiento, lo mismo que el impacto en su salud. Las mujeres padecen enfermedades incapacitantes más graves y por más largo tiempo. (INEGI-INMUJERES, 2015)

Uno de los principales problemas de salud pública en el mundo es la osteoporosis y las fracturas asociadas al padecimiento. Se aprecia que aproximadamente una de cada 12 mujeres y uno de cada 20 hombres mexicanos mayores de 50 años sufrirá fractura de cadera en relación a osteoporosis en algún momento de su vida. Sin embargo, nuestro país no cuenta con programas nacionales de tamizaje para detección y tratamiento de la osteoporosis en la población en riesgo. (Aisa-Alvarez, Espinoza, Torres, Diaz, & Rodriguez, 2015)

### 4.3 HISTORIA DE LOS BIFOSFONATOS

Los bifosfonatos (BFS) son conocidos desde mediados del siglo XIX cuando se produjo la primera síntesis en Alemania. El etidronato, fue el primer bifosfonato usado para el tratamiento de enfermedades humanas, el cual fue sintetizado hace más de 100 años. En un inicio se emplearon a nivel industrial principalmente como inhibidores de la corrosión o como agentes en la industria textil, fertilizantes, aceites industriales y para prevenir la formación de carbonato de calcio. En el año de 1865, el Prof. Fleisch y colaboradores observaron que el pirofosfato llevaba cristales de fosfato para el calcio impidiendo la formación de cristales y disolución In Vitro. En colaboración con los Doctores Francis y Rusell, mostraron que los análogos de los pirofosfatos, bifosfonatos, denominados en la época como “difosfonatos”, interactuaban de forma similar al fosfato de calcio In Vitro, inhibiendo tanto la mineralización como la reabsorción ósea animal. El conocimiento sobre sus características biológicas data desde la década de 1969 cuando fue publicada por primera vez información sobre los bifosfonatos en el *Science and Nature*. Veinte años más tarde estos elementos fueron utilizados en las drogas para disfunciones óseas. (Jaimes, Duque de Miranda Chaves Netto, Olate, Alfonso Miranda Chaves, & De albergaria Barbosa, 2008)

La introducción clínica de estos compuestos se realizó a partir de la demostración de que los polifosfatos eran capaces de inhibir la cristalización de las sales de calcio y por tanto reblandecer las aguas. Posteriormente se describió que un polifosfato natural - pirofosfato inorgánico, presente en el suero y la orina era capaz de ligar el calcio, formando nuevos cristales y por tanto prevenir la calcificación. Años después Fleisch y Neuman postularon que el pirofosfato podría ser el agente que previene en condiciones normales la calcificación de los tejidos blandos y también regula la mineralización ósea. Sin embargo, estos compuestos

de pirofosfatos eran hidrolizados (fosfatasa) a nivel intestinal siendo por tanto inactivos cuando se administraban por vía oral, lo que obligaba a su administración por vía intravenosa, motivo por el cual el pirofosfato se usaba de forma terapéutica sólo en la gammagrafía y contra el cálculo dental. Esto llevó a buscar análogos que mostrarán actividades físico-químicas similares, pero resistentes a las hidrólisis enzimáticas y, por tanto, que no se degradarán metabólicamente, surgiendo así los bifosfonatos que cumplen con estas condiciones.

Una vez que el valor clínico potencial de los bifosfonatos fue primeramente apreciado en la década de 1970, los esfuerzos de investigación se centraron en el desarrollo de compuestos más potentes en la actividad antireabsortiva, pero sin capacidad para inhibir la mineralización. En la investigación de Berenson y *colaboradores* (1998), se observó que el uso de pamidronato mejoraba la supervivencia y disminuía las complicaciones óseas. Este y otros estudios llevaron a proponer el uso de estas drogas de forma indefinida. (Jaimes, Duque de Miranda Chaves Netto, Olate, Alfonso Miranda Chaves, & De albergaria Barbosa, 2008)

En la actualidad los bifosfonatos (BFS) constituyen un grupo de fármacos de máxima utilidad en el campo de las enfermedades metabólicas óseas. (Hawkins Carranza & Et cols, 2000)

#### 4.4 CARACTERÍSTICAS QUÍMICAS

Los bifosfonatos son análogos estructurales no metabolizados del pirofosfato. El pirofosfato inorgánico está constituido por un átomo de oxígeno unido a dos átomos de

fósforo (POP), está presente en el plasma y en el líquido extracelular, y su función es inhibir la deposición de minerales en la matriz orgánica de los tejidos.

A diferencia del pirofosfato, los bifosfonatos poseen dos grupos fosfonados unidos a un átomo de carbono (PCP) que reemplaza el oxígeno central (ver imagen 1), lo que le

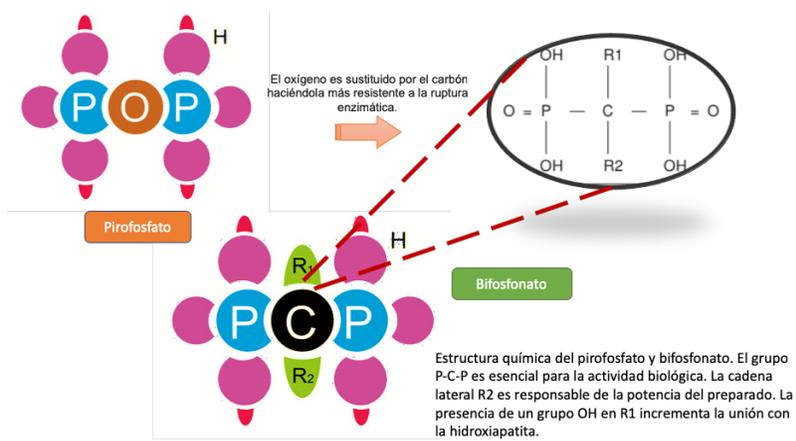


Imagen 1 Estructura química de los bifosfonatos

confiere resistencia a la degradación por parte de la fosfatasa alcalina, que en el hueso es producida por el osteoblasto. De esta manera los bifosfonatos cumplen su primordial acción, al inhibir la reabsorción ósea mediante la supresión de la actividad de los osteoclastos, inhibiendo su quimiotaxis, acortando su vida media, frenando su actividad e induciendo su apoptosis, al anularse la acción del osteoclasto no se lleva a cabo la liberación de la proteína ósea morfogenética, las citoquinas ni los factores de crecimiento necesarios para la activación de los osteoblastos, como consecuencia detienen la reabsorción ósea. Son resistentes a la hidrólisis, por lo que se acumulan en la matriz celular. (Jaimes, Duque de Miranda Chaves Netto, Olate, Alfonso Miranda Chaves, & De albergaria Barbosa, 2008)

Su estructura molecular esta conformada por dos cadenas laterales: R1 y R2, que varían dependiendo del producto; la R1 (grupo hidroxilo) determina la unión a los cristales de hidroxiapatita del hueso con una rápida y eficiente unión del fármaco a la superficie mineral ósea, mientras que la R2 determina las propiedades antirresortivas. Los bifosfonatos se distribuyen por el organismo depositándose en el hueso en los sitios de mayor metabolismo o

recambio, cumpliendo allí su principal función terapéutica. (Cortes-Motta M, 2016) (Barrientos F, 2007) (Marx R, 2005)

En conjunto, el fosfato y los grupos hidroxilo crean una interacción terciaria en lugar de una binaria entre los bifosfonatos y la matriz ósea, lo que confiere su notable especificidad por el hueso.

#### 4.5 CLASIFICACIÓN

Se clasifican como de primera, segunda y tercera generación, se agrupan químicamente en dos categorías principales: con y sin contenido de nitrógeno. Las cadenas de nitrógeno previenen la metabolización, permitiendo su acumulación con efectos continuos y determina su efecto de inhibir a los osteoclastos, presentan una duración media ósea de 10 a 12 años. (Sawatari Y., 2007) (Ardila Medina, 2010) (Gonzalez F, 2015)

Los bifosfonatos no nitrogenados (etidronato, clodronato y tiludronato), que se consideran de primera generación se unen a moléculas de adenosín trifosfato (ATP) que, incorporadas en osteoclastos, llegan a ser citotóxicas para estas células, alterando su función celular y produciendo su apoptosis.

También encontramos los nitrogenados, llamados de segunda y tercera generación (pamidronato, alendronato, ibandronato, risedronato y zolendronato) son más potentes que los anteriores. Encontramos el ácido zoledrónico como el bifosfonato nitrogenado más potente de tercera generación (Sosa, Groba, & Diaz, 2010). Sus acciones principales son la inducción de otro análogo del adenosín fosfato que produce apoptosis y actúan inhibiendo a

la farnesil pirofosfatasa sintasa y otros pasos finales de la vía intracelular del mevalonato, cuyo producto final es el colesterol. (Marx R, 2005) (Ardila Medina, 2010)

En función de los diferentes radicales, los bisfosfonatos varían en su afinidad mineral, poder de inhibición de la farnesil-pirofosfato sintetasa y capacidad de unión a la hidroxiapatita, condicionando su potencia y efectos. Si consideramos al etidronato como de potencia 1, el pamidronato tiene una potencia de 100, el alendronato de 1.000, el risedronato de 5.000, el ibandronato de 10.000 y el zolendronato de 20.000. Teóricamente, a mayor potencia del fármaco, las dosis y frecuencia de administración deben ser menores, aunque se incrementa el riesgo de acumulación y la probable toxicidad y efectos secundarios. (Sawatari Y., 2007) (Ardila Medina, 2010) (Gonzalez F, 2015)

Según la vía de administración que se emplea, se clasifican en orales e intravenosos. Los bifosfonatos orales: alendronato y risedronato, se consideran de bajo riesgo para producir osteonecrosis mandibular. Los intravenosos, como el pamidronato o el zolendronato, inhiben además la neoangiogénesis capilar tumoral y tienen mayor riesgo de relacionarse con osteonecrosis mandibular.

#### 4.6 CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

En investigaciones posteriores los BFS se confirmaron como activos por vía oral, con gran afinidad por el tejido óseo, e incluso capaces de inhibir la disolución de los cristales de hidroxiapatita además de prevenir las calcificaciones patológicas.

Desde el punto de vista farmacológico, los BFS son compuestos que se caracterizan por una baja absorción intestinal (1%-5% de la dosis), pero con una altamente selectiva captación y retención a nivel óseo. Los BFS una vez ingeridos debido a su gran afinidad por el calcio son rápidamente aclarados de la sangre y selectivamente absorbidos. El aclaramiento plasmático es muy rápido, se estima que aproximadamente un 40-60% se deposita en el hueso y aproximadamente el 50% se elimina por el riñón y el resto se excreta en la orina. Su vida media plasmática es de sólo una hora, pero su permanencia, una vez captado por el hueso es de años. (Hawkins Carranza & Et cols, 2000)

El alendronato, etidronato, pamidronato, risedronato y tiludronato se absorben, almacenan y excretan inalterados.

Los bifosfonatos una vez captados por pinocitosis y/o fagocitosis se localizan fundamentalmente en vacuolas intracelulares, así como en otros compartimentos del citoplasma, en las mitocondrias y en el núcleo. Esta internalización va ser responsable de los efectos sobre el reclutamiento, la diferenciación y la capacidad resorptiva de los osteoclastos. Cuando se impide su captación intracelular con otro fármaco (calcitonina) se puede impedir el efecto deletéreo de los bifosfonatos en cultivos de osteoclastos. Recientemente se ha documentado que pueden ocasionar la pérdida de citoesqueleto de los osteoclastos, con desaparición del anillo de actina, una proteína necesaria para que esta célula pueda polarizarse y formar un anillo de sellamiento sobre la superficie ósea y empezar así la disolución ósea. También se ha demostrado la inducción de la apoptosis *in vitro* e *in vivo* producida por los bifosfonatos (clodronato, pamidronato y risedronato); se trata de la muerte celular con contracción celular y fragmentación nuclear, objetivada en cultivos de macrófagos J774 y de células de mieloma humano.

La capacidad antirresortiva de los BFS en la osteoporosis ocasiona un incremento de la masa ósea y disminución de las fracturas, dependiendo de varios factores; por un lado, disminuyen la frecuencia de la activación de las unidades de remodelado óseo, potenciando la mineralización de las osteonas. (Hawkins Carranza & Et cols, 2000)

#### 4.6.1 MECANISMO DE ACCIÓN

Estudios pioneros en la década de 1960 demostraron que los BFs eran capaces de inhibir la calcificación por la unión a los cristales de hidroxapatita (HAP). Los efectos fisicoquímicos de la mayoría de los BFS son muy similares a los de sus análogos naturales PFIs. Así pues, inhiben la formación y agregación de cristales de fosfato cálcico, incluso a concentraciones muy bajas, bloquean la transformación de fosfato cálcico amorfo a HAP y retrasan la agregación de cristales de apatita (HAP). (Drake, 2008)

Los bifosfonatos no nitrogenados, como el etidronato, clodronato y tiludronato, son incorporados en los correspondientes análogos  $\beta$ ,  $\gamma$ - metileno no hidrolizables del adenosín trifosfato (ATP), por la inversión de las reacciones aminoacil-tRNA-sintetasa que normalmente participan en la actividad de los aminoácidos durante la síntesis de proteínas. La inducción de la apoptosis de los osteoclastos a raíz de la acumulación intracelular de tales metabolitos (Tipo AppCP) parece ser el principal modo de acción de estos BFS.

Los análogos no hidrolizables de ATP del clodronato inhiben la adenina nucleótido translocasa en la membrana mitocondrial. Se supone que esto afecta a la permeabilidad de la mitocondria e inicia la activación de caspasas, que es un paso irreversible hacia la muerte celular por apoptosis (MCP).

La inhibición de la Farnesil pirofosfato sintetasa (FPFS), una enzima reguladora en la vía del mevalonato, es el principal objetivo enzimático de los bifosfonatos nitrogenados para inhibir la reabsorción ósea. Esta vía, innata en las células de los mamíferos, provee de moléculas de lípidos esenciales, así como de colesterol e isoprenoides, este último necesario para la prenilación postransduccional de pequeñas GTPasas, que aumenta la aceleración de la degradación de HMG-CoA. Estas GTPasas (incluidas las pequeñas proteínas de unión guanosín trifosfato como p21ras, rho, rac y cdc42) son proteínas de señalización que, cuando están activadas, regulan positivamente varias propiedades estructurales y procesos importantes para la función de los osteoclastos, incluyendo la morfología, disposición del citoesqueleto, el tráfico vesicular, y mantenimiento de la membrana. El tráfico vesicular en los osteoclastos es responsable de la concentración y transporte de las enzimas que intervienen en la reabsorción del hueso. Por tanto, estas pequeñas GTPasas son esenciales para la función de los osteoclastos y su inhibición conlleva a la apoptosis celular (MCP). (Drake, 2008)

Con el ácido zoledrónico (inhibidor más potente de la farnesil-difosfato-sintasa (FPFS)) se ha observado que existe una correlación altamente significativa entre el orden de la potencia de los bifosfonatos nitrogenados para la inhibición de FPFS humanos *in vitro* y su potencia antireabsortiva *in vivo*. Es importante señalar que pequeñas modificaciones en la cadena lateral de los bifosfonatos nitrogenados afectan a la potencia antireabsortiva, así como también a la capacidad de inhibir la FPFS.

La reabsorción ósea, la cual requiere la desmineralización secuencial y la disolución de la matriz de colágeno, se produce en la región del borde en cepillo de los osteoclastos. El borde en cepillo crea un compartimento acidificado entre las células y la superficie del hueso.

El mineral es removido desde el hueso, dejando al descubierto el colágeno óseo que es degradado por enzimas colagenolíticas. Cuando el tráfico vesicular y la membrana son inhibidos en el osteoclasto, las actividades que facilitan específicamente la reabsorción del hueso también se reducen. Estas propiedades son dosis dependientes así pues en concentraciones relativamente bajas, están inhibidas la actividad funcional que implica el citoesqueleto, el tráfico vesicular, y la conformación de la membrana, que están relacionadas con la disolución mineral ósea y la degradación del colágeno. En concentraciones mayores, se inhibe la diferenciación de los osteoclastos. Por último, a una concentración cercana al 100  $\mu\text{M}$ , se induce la apoptosis de osteoclastos. Estas acciones implican que los bifosfonatos sean excelentes inhibidores de la resorción ósea a nivel de los tejidos (Kimmel, 2007).

#### 4.7 INDICACIÓN CLÍNICA DE LOS BIFOSFONATOS

Históricamente, fue en Alemania durante la década de los 60 cuando se introdujo el primer bifosfonato con fines terapéuticos, han sido desarrolladas en las últimas tres décadas para el diagnóstico y tratamiento del metabolismo óseo y cálcico. Como se ha mencionado anteriormente una de las características farmacológicas más importantes de los bifosfonatos es su alta afinidad y consiguiente depósito en el hueso, en relación a otros tejidos, en consecuencia, se han convertido en los fármacos de primera línea en el tratamiento primario de trastornos esqueléticos caracterizados por un exceso de remodelación ósea desequilibrada llevando a una excesiva reabsorción ósea mediada por los osteoclastos. En las últimas décadas se ha confirmado su utilidad en el tratamiento de la enfermedad de

Paget, el mieloma, las hipercalcemias tumorales y la osteoporosis. (Hawkins Carranza & Et cols, 2000)

El etidronato fue el primero del grupo registrado en Europa, los primeros trabajos clínicos de este medicamento fueron hechos en el tratamiento de los desordenes de calcificación, así como en la miositis osificante progresiva o fibrodisplasia osificante progresiva, y en la enfermedad de Paget, en la cual han demostrado ser más efectivos que los tratamientos previos. El otro uso clínico precoz (y continuo) fue como agente de escaneado del hueso para detectar metástasis óseas y otras lesiones esqueléticas. Durante los años 70s empezaron a usarse como agentes terapéuticos en oncología y han llegado a establecerse ampliamente para el tratamiento y la prevención de complicaciones esqueléticas asociadas con mieloma múltiple o metástasis óseas derivadas del cáncer de mama, próstata, y otros órganos. (Russell, 2008)

En nuestro país, el uso de inhibidores de osteoclastos se usa en el contexto de osteoporosis y metástasis óseas, se usan para ayudar a fortalecer los huesos y reducir el riesgo de fracturas y el dolor, por lo que se ha visto en el tratamiento de la enfermedad de Paget donde hay una hiperactividad osteoclástica, en la hipercalcemia tumoral, mieloma múltiple y actualmente se utilizan en la artritis reumatoide, ya que previenen o desaceleran la presencia de inflamación y daño focal en hueso. (Marx R, 2005) (Gonzalez F, 2015)

Las metástasis óseas constituyen la tercera localización más frecuente, la incidencia es muy alta en la actualidad ya que más del 80% de los tumores como los de mama, próstata y pulmón, desarrollarán metástasis óseas durante su evolución. Se espera que para el año 2020 por lo menos 24 millones de personas requieran estos medicamentos para el tratamiento de osteoporosis, siendo los más usados en todo el mundo el alendronato y

risedronato (vía oral) y 27,000 personas para tratar las metástasis óseas (vía intravenosa). (Chaurand J, 2019)

En la Cd. de México, en el Centro Médico Nacional 20 de noviembre se atienden en promedio 24,177,296 consultas anuales; del total 236,775 son de oncología, radioterapia y cirugía oncológica. Los tres primeros grupos de neoplasias que se atienden son los tumores urológicos (cáncer de próstata), cáncer de mama y tumores de cabeza y cuello. (Chaurand J, 2019)

Cabe mencionar que en Estados Unidos alrededor de 10 millones de personas padecen osteoporosis, una enfermedad silenciosa que afecta los huesos, se presenta predominantemente en mujeres menopáusicas y conlleva una morbilidad significativa expresada fundamentalmente como fracturas vertebrales y de cadera, en la osteoporosis se modifica el equilibrio entre la resorción y la formación ósea, perdiendo más hueso del que se puede reemplazar. (Reyes M, 2012). Se menciona al ácido zoledrónico como el primer fármaco aprobado en el tratamiento anual en pacientes postmenopáusicas afectadas con osteoporosis y con riesgo alto de fractura (Sosa, Groba, & Diaz, 2010). Los bifosfonatos también son empleados en el tratamiento de osteoporosis inducida por glucocorticoides, y en los niños con osteogénesis imperfecta.

Algo en común de estas enfermedades es que de forma habitual se usan inhibidores de osteoclastos (ácido zoledrónico, risedronato, alendronato) para su tratamiento. Estos medicamentos aumentan la densidad mineral ósea, reducen el riesgo de fractura y reducen la hipercalcemia maligna; sin embargo, tras su uso crónico, algunos pacientes presentan osteonecrosis de los maxilares (Chaurand J, 2019).

#### 4.8 EFECTOS ADVERSOS Y LIMITACIONES EN EL USO DE BIFOSFONATOS

El hueso es un tejido conectivo altamente especializado y dinámico que se renueva constantemente. El modelado óseo es el proceso por el cual los huesos cambian su forma general en respuesta a influencias fisiológicas o mecánicas, dando lugar a un cambio morfológico por la respuesta adaptativa al estrés, manteniendo la homeostasis mineral; las poblaciones celulares que participan en la homeostasis normal del hueso son los osteoblastos y osteoclastos, las cuales ejecutan la remodelación ósea y llevan a cabo secuencialmente la reabsorción de hueso viejo para evitar la acumulación de microlesiones y generar la formación de nuevo hueso. (Cortes-Motta M, 2016). El uso prolongado de bifosfonatos puede suprimir el volumen de hueso hasta el punto de que tales microlesiones persistan y se acumulen.

El resultado es un hueso hipodinámico con una competencia biomecánica disminuida. Generalmente estos medicamentos son bien tolerados, los principales limitantes de los bifosfonatos orales son su baja absorción y sus efectos adversos sobre el tracto digestivo, como náuseas, dispepsia, dolor abdominal y sobre todo irritación esofágica, además esta forma de administración es incómoda y hace imposible llevarla a cabo en enfermos encamados de forma transitoria o prolongada. (Reyes M, 2012) (Ruggiero, Mehrotra, Rosenberg, & Engroff, 2004)

Los administrados por vía intravenosa pueden producir fiebre, síntomas seudogripales, reacciones en la zona de administración, hipocalcemia, alteraciones renales (edema, altos niveles de creatinina) y osteonecrosis de los maxilares que consiste en la destrucción

progresiva del tejido óseo, siendo uno de los efectos adversos de este tipo de tratamiento. (Cortes-Motta M, 2016)

Por este motivo se contraindican en pacientes con trastornos de motilidad esofágica, úlcera péptica y en especial aquellos con enfermedad renal crónica. (Gonzalez F, 2015). Informes recientes han descrito pacientes que han desarrollado úlceras de la mucosa de la cavidad oral mientras reciben alendronato.

#### 4.8 OSTEOPOROSIS

Una de las causas por las cuales se dan bifosfonatos es por osteoporosis, cuya etiología es sistémica, metabólica y multifactorial, se caracteriza por masa ósea baja con deterioro microscópico en la arquitectura del hueso, teniendo como consecuencia un aumento de la fragilidad ósea incrementado la susceptibilidad a las fracturas. La importancia de este padecimiento es el impacto en la calidad de vida e independencia funcional de hombres y mujeres. Afecta a hombres y mujeres por igual, con prevalencia en mujeres mayores posmenopáusicas: La osteoporosis por sí misma no produce síntomas, la consecuencia más relevante es la fractura que puede producirse en cualquier sitio (vertebral de mayor frecuencia), el abordaje de una mujer posmenopáusica debe incluir una evaluación de los factores de riesgo para densidad mineral ósea baja y su medición.

Según la guía de práctica clínica el diagnóstico de la osteoporosis se basa en la determinación de la densidad de masa ósea (DMO) expresada como  $g/cm^2$ , índice T o índice Z, de acuerdo a la Organización Mundial de Salud (OMS), o bien por la presencia de una fractura por fragilidad (> 75 años), además se recomienda solicitar biometría hemática

completa, creatinina sérica, aspartato aminotransferasa (AST), alanina aminotransferasa (ALT), proteínas totales, albúmina sérica, calcio sérico, fosfatasa alcalina total y calcio en orina de 24 horas. El tratamiento se centra en inhibir la resorción ósea o estimular la formación ósea, se recomienda iniciar tratamiento farmacológico a personas con un T-score entre 1.0-2.5 en columna vertebral, cuello femoral o cadera si la probabilidad de fractura mayor a 10 años es mayor o igual a 20% o mayor o igual a 3% en caso de fractura de cadera. Los fármacos de primera línea aprobadas por la Food and Drug Administration (FDA), seguras y efectivas para personas con osteoporosis posmenopáusica son los bifosfonatos (alendronato, risedronato y ácido zoledrónico), raloxifeno y calcitonina. (GPC, 2010)

En el caso del ácido zoledrónico se considera para personas con riesgo alto de fractura y que no toleran o este contraindicada la vía oral. Así también se debe tener en cuenta un periodo de descanso del fármaco después de 3 dosis anuales en personas con riesgo moderado y después de 6 dosis en aquellos con riesgo alto. (GRR, 2018)

#### 4.9 OSTEONECROSIS MAXILO-MANDIBULAR

La necrosis avascular maxilo-mandibular asociada al uso de bifosfonatos fue identificada en 2001, las investigaciones sobre el caso incrementaron y fue reportada por primera vez en los años 2003 (reportando más de 12,000 casos a nivel mundial) (Cadena Anguiano, Romero Alvarado, Lara Gayosso, & Tapia Pancardo, 2018) y 2005 por Roberto Marx quien fue el primero en alertar sobre dicha complicación al documentar 36 casos. (Gonzalez F, 2015)

La osteonecrosis de los maxilares relacionada por medicamentos (OMRM) refiere una condición que se caracteriza por exposición ósea en la mandíbula o maxilar que persiste por más de ocho semanas, historia de consumo de antirresortivos o antian-giogénicos y ausencia de radioterapia. (R, 2011)

La American Society for Bone and Mineral Research (ASBMR) la define como “área de hueso expuesto, que persiste durante más de 8 semanas, en un paciente tratado con bifosfonatos, en ausencia de radiación previa y/o metástasis en la mandíbula. (Sartori P, 2014)

La mayoría de los reportes de osteonecrosis mandibular es de población europea (Chaurand J, 2019) y la información en la población latinoamericana indica que el 95% de los casos de osteonecrosis de los maxilares se reporta en pacientes con osteoporosis. El 60% de las osteonecrosis de los maxilares relacionada por medicamentos tiene como desencadenante un tratamiento dental previo. (Sartori P, 2014)

Tienen una incidencia entre 0.28 y 18.6%, con una predilección por la mandíbula, en una relación 2:1 con el maxilar. La prevalencia es del 60% en el maxilar inferior (siendo las más afectadas la cresta milohioidea y la rama horizontal), 30% en el maxilar superior y 10% en ambos maxilares. Su aparición puede ocurrir a partir de los 4 meses desde el inicio del tratamiento. La edad de manifestación va de 56 a 71 años. (Sartori P, 2014)

#### 4.9.1 FACTORES DE RIESGO

Los factores de riesgo de osteonecrosis de los maxilares inducida por bifosfonatos son los siguientes: 1. Relacionados con el fármaco: potencia, vía de administración, dosis acumulada y duración de la terapia. 2. Relacionados en la medicación: pacientes con mieloma múltiple, cáncer de mama, cáncer de próstata, osteoporosis y enfermedad de Paget. 3. Factores de riesgo locales: cirugía dentoalveolar (extracciones, colocación de implantes, cirugía periapical, cirugía periodontal que implique daño óseo; anatomía local (en la mandíbula: torus lingual y la línea milohioidea; en el maxilar: torus palatino y enfermedad oral concomitante); otros (prótesis mal ajustadas). 4. Factores demográficos y sistémicos: edad avanzada, género femenino, raza caucásica, diagnóstico de cáncer, diagnóstico concomitante de osteopenia/osteoporosis, otros posibles factores como uso de esteroides, diabetes mellitus, tabaquismo, alcoholismo, el hipertiroidismo, diálisis peritoneal, quimioterapia (uso de antiangiogénicos como sunitinib y bevacizumab aumentan el riesgo), higiene oral deficiente, anemia, malnutrición, dislipidemia, obesidad, enfermedades del tejido conjuntivo, coagulopatías, inmunodeficiencias, hipotiroidismo, lupus eritematoso sistémico, terapia con estrógenos y artrosis. 5. Factores preventivos: intervenciones dentales preventivas, modificación de dosis de bifosfonato intravenoso. 6. Factores genéticos: gen del citocromo P450-2C5. (Sartori P, 2014)

#### 4.9.2 FISIOPATOLOGÍA DE OSTEONECROSIS MANDIBULAR

La fisiopatología de la osteonecrosis de mandíbula no está del todo clara, pero recientemente se han propuesto diferentes teorías para explicar la fisiopatología, como la

infección dental que produce inflamación y depósito de polimorfonucleares, produciendo una resorción osteoclástica activa en la superficie ósea. La supresión de la reabsorción ósea también se considera un mecanismo. Como sabemos los huesos maxilares, a diferencia de otros tejidos óseos del organismo, poseen un gran aporte sanguíneo y una mayor velocidad de recambio óseo, para ser precisos 10 veces mayor que el resto del organismo, la afección a la vascularidad mandibular se considera otra explicación. También se ha sugerido que los polimorfismos en la farnesil pirofosfato sintasa o los genes CYP2C8 del citocromo P450 podrían predisponer a algunos individuos a la osteonecrosis. (Chaurand J, 2019)

#### 4.9.3 DIAGNÓSTICO CLÍNICO

El diagnóstico es principalmente clínico, pero los hallazgos radiológicos proporcionan información adicional para establecer el diagnóstico y estadificación de la enfermedad. (Cadena Anguiano, Romero Alvarado, Lara Gayosso, & Tapia Pancardo, 2018)

La historia de la enfermedad comienza con una osteítis alveolar postextracción que no responde a tratamientos convencionales; progresa hacia una osteomielitis, con secuestros óseos, exposición ósea en el fondo de la ulceración (coloración blanco-amarillenta con bordes lisos o irregulares) (Gonzalez F, 2015), puede manifestarse de diversas maneras, el dolor es el primer indicio, presentando también inflamación, movilidad dental, alteraciones sensitivas, eritema y ulceración o bien ser asintomática. (Sartori P, 2014) (Crespo P, 2019) (S, 2007)

Algunos diagnósticos a descartar son osteomielitis, metástasis de tumores primarios de los huesos, la osteorradionecrosis y la enfermedad inflamatoria inespecífica como osteítis

alveolar, sinusitis, gingivitis y periodontitis, caries, patología periapical, odontalgia, neuralgias atípicas, lesiones fibro-óseas y linfadenopatías.

El diagnóstico se apoyará por pruebas de imagenología, siendo la ortopantomografía la de primera elección; pudiendo apreciar áreas de osteólisis intercaladas con zonas de esclerosis, con o sin formación de sequestros asociados, erosión del hueso cortical y hueso nuevo perióstico. Una TAC o RM permiten valorar la extensión de la lesión y detectar cambios en el trabeculado óseo. La TAC proporciona detalles del espesor de corteza, integridad y afectación de la médula ósea y la densidad de hueso esponjoso e irregularidades tras la extracción dental. (Gonzalez F, 2015) (Sartori P, 2014) (Cadena Anguiano, Romero Alvarado, Lara Gayosso, & Tapia Pancardo, 2018)

Los cultivos microbiológicos, junto con los antibiogramas, reportan que en una osteonecrosis secundaria a bifosfonatos se pueden encontrar flora anaerobia como *actinomyces*, *eikenella*, *legionella* y *peptostreptococcus*. (Gonzalez F, 2015)

#### 4.9.4 ESTADIOS Y TRATAMIENTO

Hay cuatro estadios para clasificar a la osteonecrosis inducida por bifosfonatos:

Paciente con riesgo: Sin evidencia clínica de hueso necrótico, hallazgos clínicos inespecíficos y síntomas. No requiere tratamiento, solo educación del paciente.

Estadio 0: Sin evidencia clínica de hueso necrótico, hallazgos clínicos inespecíficos y síntomas. Se debe implementar manejo sintomático y antibiótico.

Estadio 1: Exposición ósea, hueso necrótico, asintomático, no hay infección. El tratamiento es con enjuagues orales, seguimiento clínico, educación del paciente, revisar las indicaciones para continuar la terapia con bifosfonatos.

Estadio 2: Exposición ósea, hueso necrótico, dolor e infección; 2a: sin progresar; 2b: progresa, pero sin llegar a estadio 3. El tratamiento debe ser sintomático y antibiótico, uso de colutorios con enjuague oral antibacterial y desbridamiento superficial para aliviar la irritación del tejido.

Estadio 3: Exposición ósea, hueso necrótico, dolor e infección; y uno o más de los siguientes signos: Hueso necrótico expuesto que se extiende más allá de la región del hueso alveolar (borde inferior y rama mandibular, seno maxilar y cigoma en el maxilar), fístula extraoral, Comunicación antral/nasal y osteólisis (fractura patológica). El manejo es con colutorios de enjuague oral antibacterial, tratamiento sintomático/antibiótico y desbridamiento quirúrgico/resección. (Chaurand J, 2019)

Aunque la aplicación de los regímenes de tratamiento conservador y quirúrgico recomendados han demostrado tasas de éxito variables como en los propuestos por la Asociación Americana de Cirujanos Orales y Maxilofaciales (AAOMS), la experiencia sugiere que el desbridamiento quirúrgico puede detener la progresión de la enfermedad. Algunos autores proponen el uso de ozono, terapia con láser y medidas locales como la aplicación de células madre, plasma rico en plaquetas, provisión de un ambiente alcalino y administración de la hormona paratiroidea con enfoques prometedores; sin embargo, todavía esperan la evaluación clínica completa. (Cadena Anguiano, Romero Alvarado, Lara Gayosso, & Tapia Pancardo, 2018)

#### 4.9.5 PREVENCIÓN

Se debe examinar a todos los pacientes que tengan que recibir bifosfonatos, y eventualmente se tiene que tratar su cavidad bucal antes del tratamiento.

El Comité Especial de la Asociación Americana de Cirujanos Orales y Maxilofaciales (AAOMS) en el año 2014 propone un enfoque multidisciplinario para el manejo y tratamiento de pacientes beneficiados con antirresortivos o antiangiogénicos.

Debe concientizarse a los pacientes de las complicaciones que pueden tener al someterse a este tipo de tratamientos, sobre el cuidado dental, aplicaciones tópicas de flúor, ajuste de prótesis dentales, cirugía dentoalveolar y enjuagues de clorhexidina.

Si es necesario realizar implantes o tratamientos de conducto deben efectuarse un año antes de comenzar con la administración de bifosfonatos. En caso de utilizar prótesis removibles, se deben evaluar sus márgenes para evitar posibles heridas en la mucosa de la cavidad oral.

En la actualidad se utiliza un test de laboratorio, la prueba de telopéptido C-terminal en sangre, que permite predecir la posibilidad de desarrollar osteonecrosis por ingesta de bifosfonatos, ya que evalúa el proceso de reabsorción y remodelación ósea. (Sartori P, 2014)

# CAPITULO V

# OBJETIVOS

## OBJETIVO GENERAL

Identificar la frecuencia sobre el uso de bifosfonatos en pacientes que acudieron al Hospital General Dr. Belisario Domínguez, ISSSTE, Tuxtla Gutiérrez, en el periodo Enero – Julio del 2019.

## OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- ④ Determinar los principales usos de los bifosfonatos en la atención médica según servicio.
- ④ Identificar la frecuencia de pacientes tratados con bifosfonatos de acuerdo al sexo.
- ④ Identificar la frecuencia de pacientes tratados con bifosfonatos de acuerdo al grupo de edad.
- ④ Proponer un protocolo para la atención medica multidisciplinaria de los pacientes bajo terapia resortiva del Hospital General “Dr. Belisario Domínguez” del Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado (ISSSTE), en Tuxtla Gutiérrez, Chiapas.

# CAPÍTULO VI

# METODOLOGÍA

## 6. METODOLOGÍA

### 6.1 DISEÑO DEL ESTUDIO

Se trata de un estudio tipo serie de casos en el que la población diana son los pacientes que reciben atención en el Hospital General Dr. Belisario Domínguez del ISSSTE, Tuxtla Gutiérrez, Chiapas y son tratados con bifosfonatos.

### 6.2 DESCRIPCIÓN DEL ÁREA DE ESTUDIO

El estudio se realizará en el Hospital General Dr. Belisario Domínguez ubicado en el Libramiento Norte Oriente. 49a, en la ciudad de Tuxtla Gutiérrez, Chiapas. Hospital de segundo nivel de atención médica estatal con especialidades médicas como: ginecología, traumatología/ortopedia, reumatología, oncología, hematología, cirugía maxilofacial, entre otros.

### 6.3 POBLACIÓN

La población de estudio estuvo conformada por los pacientes que acudieron a atención médica en las áreas de traumatología y ortopedia, reumatología, hematología, ginecología y oncología de Hospital General "Dr. Belisario Domínguez", mismas a los que se les prescribió bifosfonatos en el período enero-julio 2019.

## 6.4 DEFINICIÓN DE LAS UNIDADES DE ESTUDIO

### 6.4.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Pacientes que acudieron al Hospital General “Dr. Belisario Domínguez”, ISSSTE, Tuxtla Gutiérrez en el período enero-julio 2019.
- Sexo: Masculino o Femenino.
- Pacientes que se encontraran en tratamiento con bifosfonatos.
- Que estén de acuerdo en participar en la investigación.

### 6.4.2 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Si el participante se da de baja de la institución durante el proyecto.

## 6.5 VARIABLES Y OPERACIONALIZACIÓN

VARIABLE	DEFINICIÓN TEÓRICA	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE
Especialidad medica	Conjunto de conocimientos médicos especializados relativos a un área específica del cuerpo humano.	Traumatología/ortopedia Oncología Reumatología Hematología Ginecología	Cualitativa nominal
Edad	Tiempo transcurrido entre las fechas de nacimiento de la persona y la del momento en que ocurrió y/o se registra el hecho.	Por grupos quinquenales a partir de 40 a 95 años	Cuantitativa discreta
Sexo	Característica biológica que distingue a las personas en hombres y mujeres.	Hombres y mujeres	Cualitativa nominal dicotómica
Patología hospitalaria	<p>Cáncer: Proceso de crecimiento y diseminación incontrolados de células.</p> <p>Osteoporosis: Enfermedad sistémica, caracterizada por una disminución de la masa ósea y un deterioro de la microarquitectura del tejido óseo.</p> <p>Osteopenia: Densidad ósea anormal que no llega a ser tan baja como la experimentada en la osteoporosis.</p> <p>Mieloma múltiple: Neoplasia de células plasmáticas multifocal que afecta la médula ósea y se asocia a la producción de una proteína monoclonal sérica y/o urinaria.</p> <p>Artritis reumatoide: Enfermedad inflamatoria crónica, de naturaleza autoinmune, caracterizada por afección simétrica de múltiples articulaciones y la síntomas inespecíficos y manifestaciones extraarticulares.</p>	<p>Cáncer</p> <p>Osteoporosis</p> <p>Osteopenia</p> <p>Mieloma múltiple</p> <p>Artritis reumatoide</p>	Cualitativa nominal

## 6.6 TÉCNICAS E INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS

En este estudio se utilizó un cuestionario como método directo para la recolección de datos, (ver anexo 1), donde se obtuvo los datos de las siguientes variables: medicación con bifosfonatos, edad, sexo, así como datos que refiera el sujeto de estudio para la medición de variables específicas sobre la frecuencia de uso de bifosfonatos.

## 6.7 PROCEDIMIENTO PARA RECOLECCIÓN DE DATOS

1. Se solicitó permiso dirigido al director del Hospital General Dr. Belisario Domínguez, con visto bueno de la Dra. Margarita Madariaga Martínez coordinadora de enseñanza, dando a conocer el propósito de la investigación.
2. Se realizó una prueba piloto
3. Se aplicó un cuestionario a pacientes que acudieron al Hospital General Dr. Belisario Domínguez, ISSSTE, Tuxtla Gutiérrez en el período enero-julio 2019.
4. Selección de la muestra según criterios de inclusión y exclusión.
5. Una vez obtenido los datos se vaciarán en el programa SPSS para formar una base de datos.

## 6.8 ANÁLISIS DE RESULTADOS

Se realizó un análisis univariado para obtener estadísticas descriptivas como: frecuencia de rango de edad (media, mediana y moda), frecuencia de acuerdo al sexo. Con los datos obtenidos se generarán tablas para estudiar los resultados.

## 6.9 CONSIDERACIONES ÉTICAS

Observando las recomendaciones de la declaración de Helsinki, respecto a la investigación clínica en humanos, se solicitó consentimiento informado y apegado a la ley a la institución y los pacientes para notificar su aceptación en la participación de esta investigación, la cual se anexa (ver anexo 2 y 3) al final de este trabajo, además se respeta la identidad de los pacientes. El investigador se compromete a guardar la privacidad y el anonimato de los datos obtenidos en la presente investigación.

## 6.7 ASPECTOS ADMINISTRATIVOS

### 6.7.1 RECURSOS HUMANOS

Para la realización de la investigación contamos con la participación de la Dra. Gloria Margarita Madariaga Martínez coordinadora de enseñanza, Dra. Adriana Gabriela Cano Carmona Cirujano Maxilofacial del Hospital General Dr. Belisario Domínguez del ISSSTE quienes brindaron las bases y herramientas para llevar a cabo el desarrollo de dicha investigación, ya que tienen amplio conocimiento y experiencia en la materia.

En cuanto al desarrollo del tema de investigación el apoyo y la orientación fueron dadas por el asesor de tesis, se obtuvieron los resultados para el informe final. Además, cuenta con amplio conocimiento en el tema que se desarrolló y cuenta con las bases suficientes para darnos una guía de como conducir la investigación y llevarla hacia donde queremos llegar.

También hubo participación de asistentes quienes, de manera indirecta participaron en la investigación, aportando información acerca de donde recolectar información del tema.

## 6.8 CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

ACTIVIDADES	2018					2019										
	AGOSTO	SEPTIEMBRE	OCTUBRE	NOVIEMBRE	DICIEMBRE	ENERO	FEBRERO	MARZO	ABRIL	MAYO	JUNIO	JULIO	AGOSTO	SEPTIEMBRE	OCTUBRE	NOVIEMBRE
Elaboración de protocolo	■	■	■	■												
Revisión de bibliografía		■	■	■	■	■	■	■								
Permiso a la institución	■															
Elaboración de encuesta				■												
Prueba piloto					■											
Aplicación de encuestas						■	■	■	■	■	■	■				
Captura de datos									■	■	■	■	■			
Análisis de datos									■	■	■	■	■	■	■	
Elaboración de informe final													■	■		
Presentación del proyecto																■

# CAPITULO VII

# RESULTADOS

## 7. ANÁLISIS DE RESULTADOS

Para este estudio se seleccionaron sólo los pacientes que usan bifosfonatos, a continuación, aparecen los resultados obtenidos de la población de 507 pacientes que acudieron al Hospital General “Dr. Belisario Domínguez”, ISSSTE, Tuxtla, Gutiérrez, Chiapas, durante el periodo enero-julio 2019; mismos a los que se les aplicó un cuestionario.

Edad y grupos de edad.

Los pacientes que acudieron a los servicios médicos y que requirieron el uso de BFS, estuvieron en un rango de edad entre 28 años el menor y hasta 97 años el mayor, la media fue de 65.94 años, la mediana de 65 y una moda de 62 años; es decir que la población estudiada fue sobre todo de adultos mayores-jóvenes.

Tabla 1 Pacientes por edad por grupos de 10

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	menos de 35	1	.2	.2	.2
	35 a 44	3	.6	.6	.8
	45 a 54	48	9.5	9.5	10.3
	55 a 64	184	36.3	36.3	46.5
	65 a 74	168	33.1	33.1	79.7
	75 a 84	86	17.0	17.0	96.6
	85 y mas	17	3.4	3.4	100.0
	Total	507	100.0	100.0	

Fuente: Elaboración propia del estudio acerca de la frecuencia sobre el uso de bifosfonatos en pacientes que acudieron al Hospital General Dr. Belisario Domínguez, ISSSTE, Tuxtla Gutiérrez, Chiapas

Cuando se organizan las edades por grupos de 10 años encontramos que la mayoría se encontraba en el grupo de 55 a 64 años con un 36.3% (n= 184) siguiéndole el grupo de 65 a 74 años con 33.1% (n=168); es decir que la población tratada en mayor proporción con bifosfonatos es adulta envejeciendo y población adulta mayor. (Tabla 1).

## Sexo

Los pacientes que recibieron medicación con bifosfonatos se clasificaron por sexo, obteniendo que un 95.5% (n=484) son mujeres y una minoría son hombres con un 4.5% (n=23) de un total de 507 pacientes. Es decir que realmente son las mujeres las que se exponen a este tipo de medicación. (Tabla 2)

Tabla 2 Clasificación por sexo de pacientes atendidos en el Hospital General Dr. Belisario Domínguez en el periodo enero-julio 2019

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	Hombres	23	4.5	4.5	4.5
	Mujeres	484	95.5	95.5	100.0
	Total	507	100.0	100.0	

Fuente: Elaboración propia del estudio acerca de la frecuencia sobre el uso de bifosfonatos en pacientes que acudieron al Hospital General Dr. Belisario Domínguez, ISSSTE, Tuxtla Gutiérrez, Chiapas

## Especialidad médica

Al realizar el análisis por especialidad médica, observamos que en la que más se tratan a pacientes con ácido zoledrónico fue traumatología y ortopedia con un 77% (n=391) de los casos, seguida por reumatología con un 11.8% (n=60), ginecología con 5.9% (n=30), oncología con 3.4% (n=17) y hematología con 1.8% (n=9) de los casos. (Tabla 3)

Esto nos da a notar que la mayor parte de nuestra población de muestra es atendida por el área de traumatología y ortopedia, seguida de reumatología motivo por el cual debemos prestar primordial atención para informar del tema a todo paciente en tratamiento o próximos a recibir medicación con bifosfonatos y así poder evitar incidencias o complicaciones por osteonecrosis en futuros casos.

Tabla 3 Frecuencia de uso de bifosfonatos por especialidad médica en el Hospital General Dr. Belisario Domínguez, enero-julio 2019

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	Traumatología y ortopedia	391	77.1	77.1	77.1
	Reumatología	60	11.8	11.8	89.0
	Hematología	9	1.8	1.8	90.7
	Oncología	17	3.4	3.4	94.1
	Ginecología	30	5.9	5.9	100.0
	Total	507	100.0	100.0	

Fuente: Elaboración propia del estudio acerca de la frecuencia sobre el uso de bifosfonatos en pacientes que acudieron al Hospital General Dr. Belisario Domínguez, ISSSTE, Tuxtla Gutiérrez, Chiapas

### Patología

Al valorar las diversas patologías encontradas en la muestra, se observó gran proporción de pacientes bajo medicación con bifosfonatos por presentar osteoporosis en un 76.3% (n=387), 15.6% (n=79) por osteopenia, se observó 1.8% de los casos tratados por artritis reumatoide y mieloma múltiple (traumatología/ortopedia y hematología, respectivamente), 1.6% por cáncer de mama y la minoría con 0.2% por diversas patologías como cáncer (recto, ovario, pulmón) y osteoesclerosis. (Tabla 4)

Tabla 4 Frecuencia de uso de bifosfonatos por patología medica en el Hospital General Dr. Belisario Domínguez, enero-julio 2019

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	Osteoporosis	387	76.3	76.3	76.3
	Cáncer de próstata	6	1.2	1.2	77.5
	Osteoartrosis	5	1.0	1.0	78.5
	Mieloma múltiple	9	1.8	1.8	80.3
	Osteopenia	79	15.6	15.6	95.9
	Cáncer de recto	1	.2	.2	96.1
	Cáncer de ovario	1	.2	.2	96.3
	Cáncer de mama	8	1.6	1.6	97.8
	Cáncer de pulmon	1	.2	.2	98.0

Artritis reumatoide	9	1.8	1.8	99.8
Osteoesclerosis	1	.2	.2	100.0
Total	507	100.0	100.0	

Fuente: Elaboración propia del estudio acerca de la frecuencia sobre el uso de bifosfonatos en pacientes que acudieron al Hospital General Dr. Belisario Domínguez, ISSSTE, Tuxtla Gutiérrez, Chiapas

### Precauciones y efectos adversos

De acuerdo al cuestionario aplicado el 45.2% (n=229) refirió no conocer precauciones y efectos adversos acerca de los bifosfonatos, 31.2% (n=158) conoce y un 23.7 % (n=120) no entendió cuando el médico le explico. (Tabla 5)

Tabla 5 Información sobre precauciones y efectos adversos de los bifosfonatos

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido conoce	158	31.2	31.2	31.2
no entendio cuando el medico le explico	120	23.7	23.7	54.8
no conoce por que nunca le dijeron	229	45.2	45.2	100.0
Total	507	100.0	100.0	

Fuente: Elaboración propia del estudio acerca de la frecuencia sobre el uso de bifosfonatos en pacientes que acudieron al Hospital General Dr. Belisario Domínguez, ISSSTE, Tuxtla Gutiérrez, Chiapas

### Atención odontológica

A la pregunta acerca de acudir al odontólogo, 59.2% (n=300) de los pacientes en tratamiento con bifosfonatos no asiste y sólo 40.8% (n=207) contestaron que han asistido para recibir atención odontológica. (Tabla 6)

Tabla 6 Pacientes que acuden al odontólogo

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	si	207	40.8	40.8	40.8
	no	300	59.2	59.2	100.0
	Total	507	100.0	100.0	

Fuente: Elaboración propia del estudio acerca de la frecuencia sobre el uso de bifosfonatos en pacientes que acudieron al Hospital General Dr. Belisario Domínguez, ISSSTE, Tuxtla Gutiérrez, Chiapas

### Ciclo de medicación

De acuerdo al ciclo de medicación con bifosfonatos, 82.8% (n=420) de los pacientes son subsecuentes y sólo 17.2% (n=87) acuden por primera vez para la medicación. (Tabla 7)

Tabla 7 Ciclo de medicación con bifosfonatos

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	primera vez	87	17.2	17.2	17.2
	subsecuente	420	82.8	82.8	100.0
	Total	507	100.0	100.0	

Fuente: Elaboración propia del estudio acerca de la frecuencia sobre el uso de bifosfonatos en pacientes que acudieron al Hospital General Dr. Belisario Domínguez, ISSSTE, Tuxtla Gutiérrez, Chiapas

# CAPITULO VIII

## DISCUSIÓN

## 8. DISCUSIÓN

Como función biológica los bifosfonatos son un grupo de medicamentos que tienen un efecto común antiosteoclástico y antirresortivo, permitiendo una inhibición irreversible de las células osteoclásticas (apoptosis). Los efectos de los bifosfonatos intravenosos en los huesos, pueden persistir incluso 12 años después de suspender el tratamiento.

La osteonecrosis suele manifestarse en pacientes bajo tratamiento con bifosfonatos intravenosos durante un año o menos (9.3 meses para el ácido zoledrónico). Identificamos que en nuestro medio la especialidad con mayor volumen de pacientes en tratamiento con ácido zoledrónico es traumatología/ortopedia seguido por reumatología y la principal indicación fue en pacientes diagnosticados con osteoporosis y osteopenia, con prevalencia del sexo femenino, con respecto a la edad; la población en su mayoría es adulta mayor e un rango de edad 55-64 años, en oncología las principales indicaciones de bifosfonatos fueron en pacientes diagnosticados con cáncer de mama y próstata. Con respecto a la frecuencia de medicación más de la mitad de los pacientes reciben medicación de ácido zoledrónico a dosis de 4 mg intravenoso de forma subsecuente, esto significa que acuden regularmente para aplicación del medicamento. Con estos resultados la muestra analizada presenta factores de riesgo para desarrollar en un futuro efectos secundarios debido al uso prolongado de bifosfonatos, dentro de los cuales la principal complicación es la osteonecrosis maxilo-mandibular, por lo que es importante enfocar nuestra atención, dada la magnitud de pacientes tratados con este medicamento y la posibilidad de incrementar en los próximos años debido a la transición demográfica en nuestro país.

Por esta razón nuestra finalidad es sensibilizar y divulgar entre la comunidad médica/odontológica sobre la indicación acertada de estos medicamentos, control en dosificación y frecuencia de aplicación, informar a los pacientes sobre los posibles efectos adversos y concientizar a los médicos especialistas quienes prescriben bifosfonatos, acerca de la importancia del manejo odontológico antes y posterior a la medicación de esta población.

Referente al ámbito odontológico es recomendable que se realicen historias clínicas minuciosas, enfocadas a detectar posibles factores de riesgo que predisponen a osteonecrosis, en caso de realizar un tratamiento dental firmar una carta de consentimiento informado sobre los riesgos y posibles complicaciones durante el tratamiento. Se exhorta al trabajo conjunto de médicos especialistas, odontólogos y cirujanos maxilofaciales en beneficio de la población en riesgo.

# CAPITULO IX

# CONCLUSIONES

## 9. CONCLUSIONES

El empleo de medicación con bifosfonatos, hoy en día, muestran gran impacto en la vida de los pacientes que se benefician, puesto que son medicamentos involucrados en el tratamiento de primera línea de padecimientos y enfermedades crónicas con gran importancia en nuestro medio. Entre las enfermedades tratadas con antirresortivos encontramos la osteoporosis padecimiento muy frecuente en la población femenina postmenopáusica (moda de edad 62 años) con elevada morbimortalidad que se asocia a fracturas, cáncer de mama, próstata con riesgo de metástasis óseas y mieloma múltiple, entre otras que afectan y disminuyen la calidad de vida de muchos pacientes.

Recientemente se aprobó el uso de ácido zoledrónico por la FDA para el tratamiento de la osteoporosis en mujeres postmenopáusicas, medicamento de administración parenteral con factor de dosificación de un año, tradicionalmente empleado para el manejo de la resorción ósea secundaria a varios tipos de cáncer. Tras años de ingesta de bifosfonatos se ha establecido la aparición de osteonecrosis como efecto adverso en el territorio maxilofacial, siendo el primer efecto asociado.

Después de revisar de manera exhaustiva la literatura, la base de datos y encuestas realizadas en los pacientes del Hospital General de ISSSTE, Tuxtla Gutiérrez, nos percatamos que el número de pacientes tratados con antirresortivos va en aumento, al igual que las enfermedades que son tratadas con este grupo de medicamentos. No obstante, llama la atención que para los médicos que los prescriben y para gran parte de los profesionales de la odontología hay desconocimiento de los riesgos que ocasionan en estos pacientes, teniendo como consecuencia la limitación acerca de la información brindada a los

pacientes antes de recibir dicha medicación. Es buen momento para que se divulgue información referente al uso de bifosfonatos y efectos adversos tanto a la comunidad médica, odontológica y a los pacientes antes de prescribir los medicamentos, también debe insistirse en una elaboración minuciosa de la historia clínica a todos los pacientes con la finalidad de conocer comorbilidades y factores de riesgo que puedan desencadenar en la principal complicación que es la osteonecrosis maxilo-mandibular disminuyendo su incidencia en la población de riesgo.

Por lo que es importante el papel del médico especialista y odontólogo en la atención preventiva de los pacientes, esta tarea debe realizarse de manera conjunta para poder disminuir la prevalencia de osteonecrosis maxilar por uso de bifosfonatos, brindando orientación accesible a todos los pacientes antes y posterior a su administración. De esta manera tener un gran impacto en cualquier población candidata a bifosfonatos, mejorando su calidad de vida.

## 9.1 PROPUESTA

Reducir la incidencia de efectos secundarios como la osteonecrosis mandibular por uso de bifosfonatos es un trabajo en conjunto, que requiere una intervención multidisciplinaria tanto de médicos especialistas, cirujanos maxilofaciales, así como del servicio de odontología. Es un proceso colectivo el cual conlleva acciones individuales del paciente y del área médica, que tienen como fin prevenir, contrarrestar e identificar factores de riesgo que afecten a la salud oral de los pacientes que recibirán o se encuentran en tratamiento con bifosfonatos, a través de la adopción y fomento de una atención odontológica preventiva rutinaria.

Se propone instaurar un protocolo de atención médico/odontológico antes y después de la medicación con bifosfonatos en pacientes que reciben atención médica en las áreas de traumatología/ortopedia, reumatología, ginecología, oncología y hematología, del Hospital General “Dr. Belisario Domínguez”, ISSSTE, Tuxtla, Gutiérrez (ver imagen 2).

Se presentan las recomendaciones odontológicas en pacientes que necesitan tratamiento con bifosfonatos: Se propone una atención médica-odontológica en todos los pacientes candidatos a terapia con bifosfonatos; para esto el médico tratante antes de prescribir la medicación debe informar al paciente sobre los riesgos o efectos secundarios que podrían desencadenarse ante la administración de bifosfonatos; explicar la probable incidencia de osteonecrosis maxilo-mandibular como principal complicación.

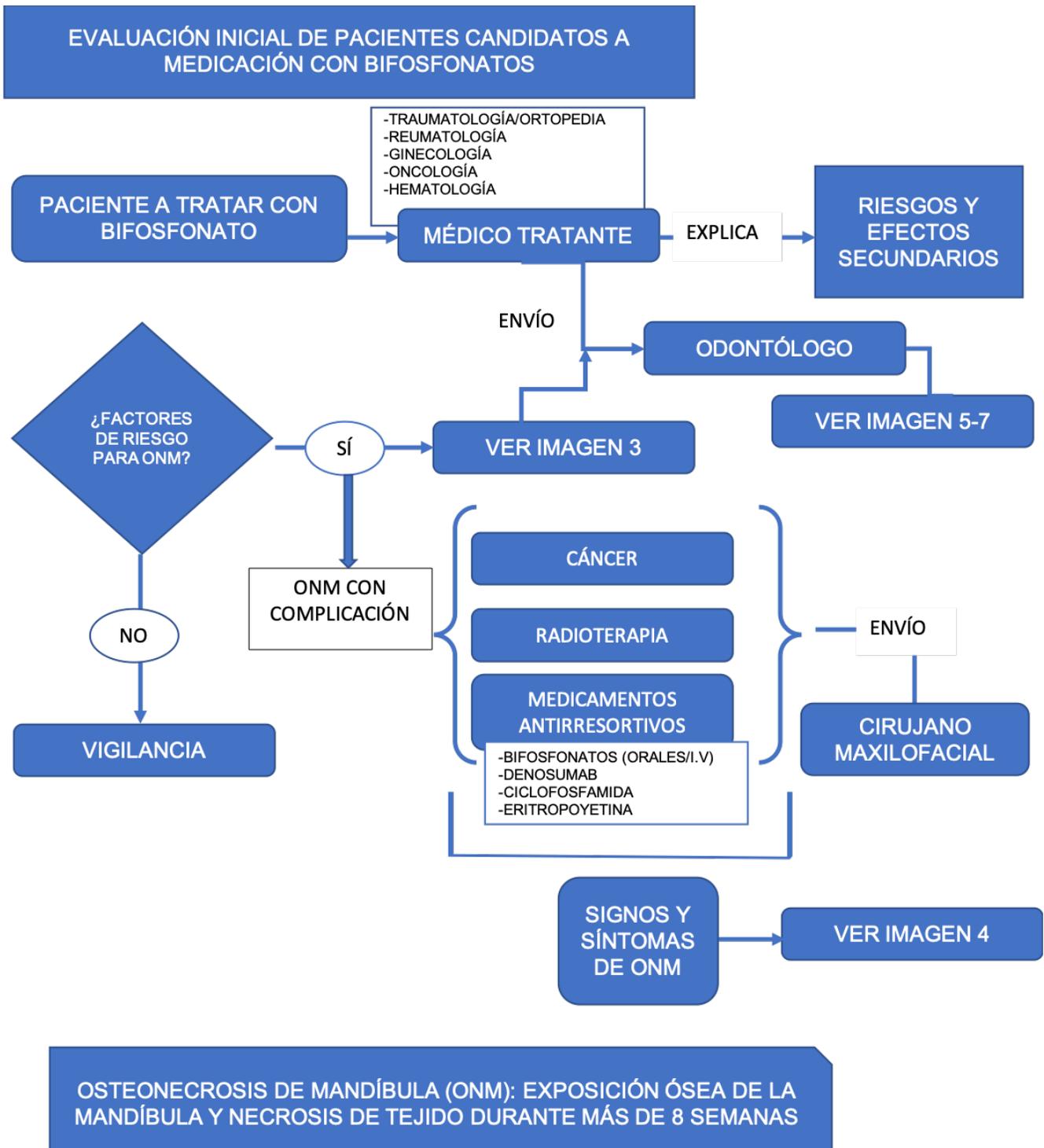


Imagen 2 ALGORITMO “EVALUACIÓN INICIAL DE PACIENTES CANDIDATOS A MEDICACIÓN CON BIFOSFONATOS.

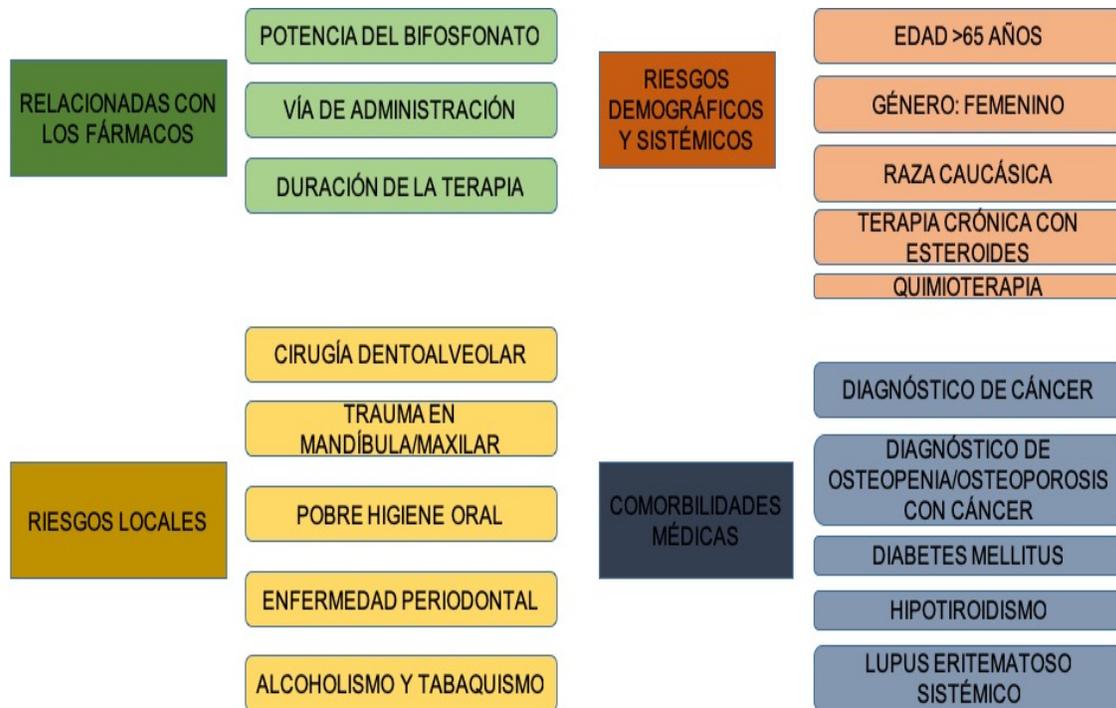


Imagen 3 FACTORES DE RIESGO PARA DESARROLLAR OSTEONECROSIS MAXILAR (ONM).

- DOLOR**
- INFLAMACIÓN**
- PARESTESIA**
- SUPURACIÓN**
- ULCERACIÓN DEL TEJIDO BLANDO**
- FÍSTULA INTRA- O EXTRAORAL**
- PÉRDIDA DE DIENTES**
- VARIABILIDAD RADIOGRÁFICA: EN UN RANGO QUE VA DESDE NO ALTERACIONES RADIOGRÁFICAS HASTA RADIOLUCIDADES O RADIOPACIDADES.**

Imagen 4 SIGNOS Y SÍNTOMAS DE OSTEONECROSIS MAXILAR (ONM).

Antes de iniciar el tratamiento con bifosfonatos orales y especialmente intravenosos (ácido zoledrónico), el médico especialista debe enviar al paciente a una valoración odontológica inicial, enfáticamente aquellos pacientes sin atención odontológica periódica.

En la primera consulta odontológica, el estomatólogo debe realizar una radiografía de control e identificar y valorar el riesgo de caries, enfermedad periodontal y extracción de piezas dentales sin posibilidad de tratamiento.

En pacientes que van a recibir tratamiento con bifosfonatos intravenosos, el médico tratante deberá conocer e informar sobre los riesgos orales y duración de los mismos que causará la medicación, enviándolo a una valoración odontológica con el objetivo de evitar infecciones y procedimientos dentales invasivos a corto/mediano plazo (ver imagen 5):

- Realizar una historia clínica completa (antecedentes personales patológicos, no patológicos y medicación previa)
- Realizar examen dental clínico y radiográfico de control (ortopantografía y periapical completo)
- Inspección oral por el odontólogo antes del tratamiento y en el seguimiento
- Instrucción y motivación de higiene oral y explicar al paciente la importancia de notificar síntomas.
- Detectar y eliminar focos infecciosos activos como potenciales, extraer piezas dentales con problemas periodontales con mal pronóstico a corto/ mediano plazo y sin posibilidad de tratamiento conservador.
- Realizar tratamientos odontológicos conservadores e invasivos (exodoncia, endodoncia, periodoncia), en estos últimos instaurar profilaxis antibiótica:

- Penicilina 500mg cada 8 horas durante 10 días
  - Alérgicos: Quinolona o eritromicina + metronidazol
- 
- En pacientes oncológicos, la terapia antibiótica profiláctica es necesaria
  - Examen de prótesis dentales removibles, confirmar ajuste (eliminar áreas donde está produciendo mayor presión o fricción) y retirarla por la noche
  - Ante cualquier procedimiento se explicarán riesgos y complicaciones; el familiar o paciente firmara un consentimiento informado.
  - Controles periódicos con estomatología (cada 3-4 meses)
  - Los bifosfonatos deben iniciarse una vez terminado el tratamiento odontológico completo.

Es imperativo incluir la enseñanza de higiene oral, promover hábitos de vida saludables con la finalidad de reducir factores de riesgo sobre la salud oral dentro estos disminuir o evitar el consumo de tabaco y bebidas alcohólicas. El control periódico con estomatología incluye la examinación radiográfica.

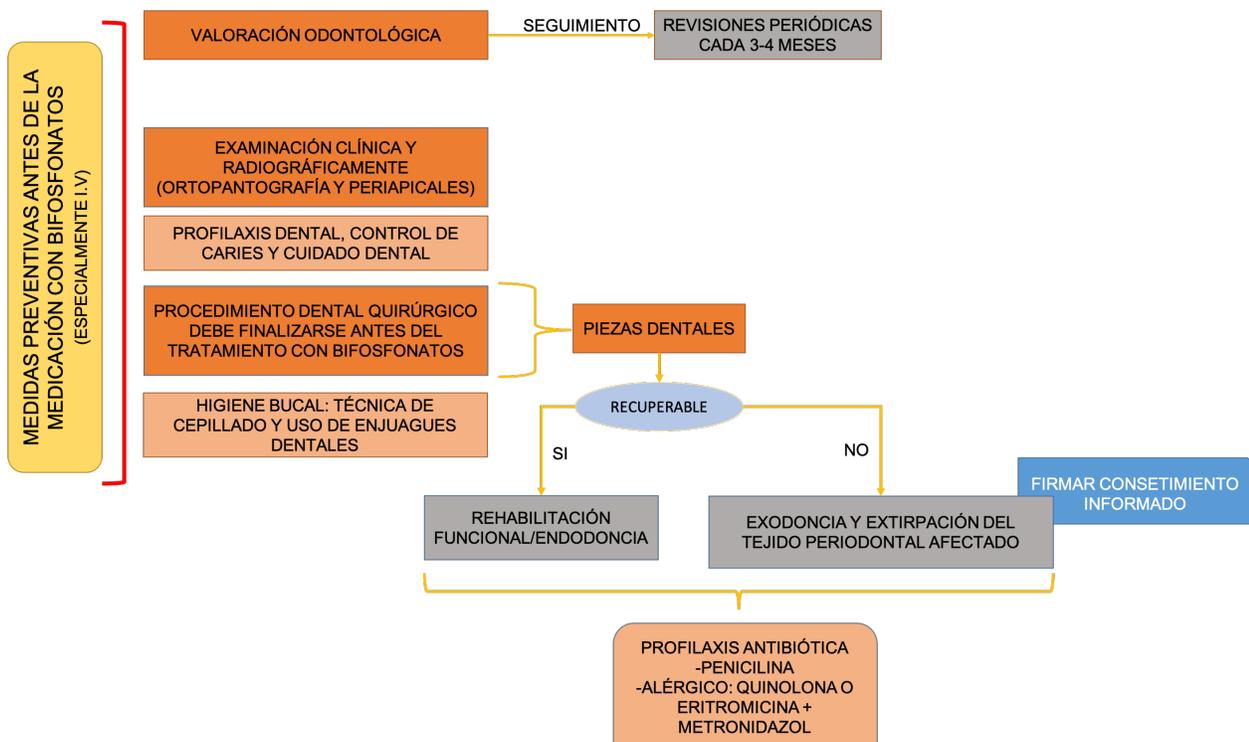


Imagen 5 MEDIDAS PREVENTIVAS ANTES DE LA MEDICACIÓN CON BIFOSFONATOS.

El manejo en pacientes que han iniciado medicación con bifosfonatos intravenosos, el objetivo será mantener un buen estado de salud oral, evitando complicaciones y patologías que puedan desencadenar un episodio de osteonecrosis, deben enviarse inmediatamente a valoración por el odontólogo quien realizará (ver imagen 6):

- Historia clínica sistemática que incluirá:
  - Tipo de bifosfonato que consume el paciente
  - Nombre del fármaco
  - Indicación
  - Vía de administración (oral o intravenosa)
  - Dosis
  - Frecuencia

- Duración (desde cuándo lleva tomando el bifosfonato)
- Informe actualizado del especialista
- Interrogar sobre signos de exposición ósea, movilidad dentaria, dolor óseo, fístulas y recesiones gingivales
- Examen radiográfico (panorámica y periapical completo): presentando atención a la zona periapical de los dientes, lámina dura y el espacio periodontal.
- Instrucción y motivación en higiene oral (enjuagues con clorhexidina 0.12%)
- Control de caries-restauraciones
- Tratamiento endodóntico no quirúrgico si es necesario
- Si los dientes no son restaurables por caries el tratamiento endodóntico no quirúrgico y amputación de la corona es la mejor opción
- Si el diente presenta movilidad grado 1 y 2 realizar ferulización
- Si la movilidad es mayor a 3 existe una alta posibilidad de que la osteonecrosis está presente y el absceso y granulación está tapando el hueso expuesto. En este caso la exodoncia y terapia antibiótica es el único recurso.
  - Amoxicilina/ácido clavulánico 875mg/125mg cada 8 hrs dos días antes de la exodoncia y hasta 10 días después.
  - Alérgicos: clindamicina 300 mg cada 8 hrs o azitromicina 300 mg cada 8 hrs en las mismas pautas que la amoxicilina/ácido clavulánico.

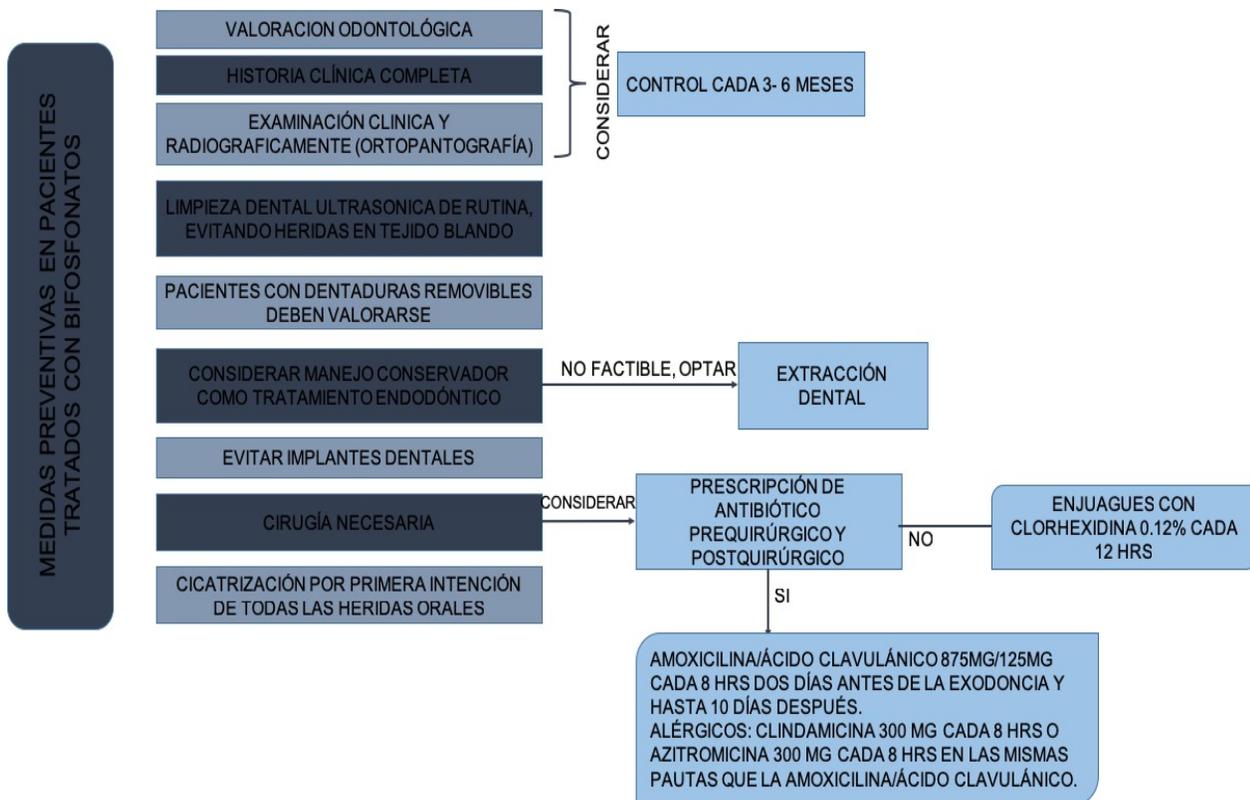


Imagen 6 MEDIDAS PREVENTIVAS EN PACIENTES TRATADOS CON BIFOSFONATOS.

En pacientes que se encuentran en terapia con bifosfonatos orales con menos de 3 años de tratamiento y ausencia de riesgo:

- En terapias con bifosfonatos inferiores a 2 años, el riesgo de osteonecrosis maxilo-mandibular ante tratamientos invasivos es mínimo, y deberán realizarse exodoncias o cirugías dentoalveolares en el marco de urgencias dentales o médicas.
- Iniciar exodoncia
- En caso de tratamientos invasivos, indicar el uso de enjuagues de clorhexidina previamente.
- Revisiones odontológicas regulares

- Revisiones odontológicas semestrales.
- Revisiones odontológicas al menos anualmente

Pacientes con menos de 3 años bajo terapia con bifosfonatos y presencia de factores de riesgo:

- Aplicar tratamientos conservadores, rehabilitadores, periodontales básicos y ortodóncicos (no están contraindicados)
- Realizar exodoncias o cirugías dentoalveolares necesarias en el marco de urgencias dentales o médicas
- En caso de requerir tratamiento que conlleve exposición ósea, consultar con el médico especialista para valorar suspender los bifosfonatos durante 3 meses antes o cambiar la medicación siempre que la patología sistémica lo permita, y no restablecer tratamiento hasta la curación ósea: se instaura profilaxis con antibioticoterapia y enjuagues de clorhexidina 2 días antes, procurando el mínimo trauma posible y cerrar por completo la herida.
- Mantener antibioticoterapia durante 1 semana y clorhexidina por 2 meses.

Pacientes bajo terapia con bifosfonatos por más de tres años de tratamiento, el manejo será el mismo que el anterior, con revisiones odontológicas regulares, semestrales o al menos una vez al año, con aplicación de medidas preventivas de caries y enfermedad periodontal en función del riesgo.

En pacientes diagnosticados con osteonecrosis maxilo-mandibular; el objetivo será mantenimiento debe continuar con revisión periódica por el odontólogo o derivarlo al cirujano maxilofacial (ver imagen 7):

- Inspección oral sistemática
- Higiene oral estricta
- Examen radiográfico completo o de ser necesario tomografía computarizada
- Estadificación de la lesión; instaurar tratamiento de acuerdo al estadio
- Limpiezas dentales rutinarias sin lesionar mucosa
- Evitar: exodoncia (si es posible), extirpación de torus, cirugía periodontal, implantes. Se evitará en lo posible la endodoncia quirúrgica. De realizarse, minimizar el daño sobre el tejido periodontal marginal (posición de los calmps de diques de goma) y apical (profundidad del instrumental y de la obturación).
- Control periódico con estomatología cada 2-3 semanas

TRATAMIENTO DE PACIENTES CON OSTEONECROSIS DE LOS MAXILARES



Imagen 7 MEDIDAS EN PACIENTES CON OSTEONECROSIS DE LOS MAXILARES.

## GLOSARIO DE TÉRMINOS

ATP: Adenosín trifosfato

BFS: Bifosfonatos

ONMB: Osteonecrosis de hueso maxilar inducida por bifosfonatos

PFI: Pirofosfato inorgánico

HAP: Hidroxiapatita

FPFS: Farnesil pirofosfato sintetasa

HMG-CoA: 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A

FDA: Food and Drug Administration

MCP: Muerte celular programada por apoptosis

TAC: Tomografía computarizada

RM: Resonancia magnética

CONAPO: Consejo Nacional de Población

ISSSTE: Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado

ANEXOS

ANEXO 1. ENCUESTA

UNIVERSIDAD DE CIENCIAS Y ARTES DE CHIAPAS: FACULTAD DE CIENCIAS  
ODONTOLÓGICAS Y SALUD PÚBLICA

INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES PARA LOS TRABAJADORES DEL ESTADO  
HOSPITAL GENERAL DR. BELISARIO DOMINGUEZ PALENCIA,  
TUXTLA GUTIERREZ, CHIAPAS  
ENCUESTA APLICADA EN PACIENTES CON MEDICACIÓN DE BIFOSFNATO ATENDIDOS  
DURANTE ABRIL-JULIO DEL 2019

1. AFILIACIÓN \_\_\_\_\_

2. NOMBRE DEL PACIENTE \_\_\_\_\_

3. EDAD \_\_\_\_\_

4. SEXO          MASCULINO          FEMENINO

5. ESPECIALIDAD MÉDICA QUE CONSULTA

ONCOLOGÍA    TRAUMATOLOGÍA Y ORTOPEDIA    REUMATOLOGÍA

OTRO \_\_\_\_\_

6. DIAGNÓSTICO CLINICO

CÁNCER \_\_\_\_\_    OSTEOPOROSIS    OSTEOPENIA

ARTRITIS REUMATOIDE    OTRO \_\_\_\_\_

7. MEDICAMENTO QUE UTILIZA \_\_\_\_\_

8. DOSIS ADMINISTRADA \_\_\_\_\_   CICLO  SUBSECUENTE   1ª. VEZ

9. CONOCE PRECAUCIONES Y EFECTOS ADVERSOS DEL MEDICAMENTO QUE UTILIZA

CONOCE    NO ENTENDIÓ    NO CONOCE

10. ACUDE AL ODONTÓLOGO    SÍ, PORQUE \_\_\_\_\_

NO, PORQUE \_\_\_\_\_

GRACIAS POR SU COLABORACIÓN.

INFORMACIÓN CONFIDENCIAL CON FINES DE INVESTIGACIÓN. NO SE DIVULGARÁ LA  
IDENTIDAD DEL ENCUESTADO

ANEXO 2. CARTA DE CONSENTIMIENTO

---

**CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN EN PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN.**

---

TUXTLA GUTIÉRREZ A \_\_\_\_\_ DE \_\_\_\_\_ DE \_\_\_\_\_

La información obtenida en este estudio, utilizada para la identificación de cada paciente, será de estricta confidencialidad.

Yo \_\_\_\_\_ he leído y comprendido la información anterior y mis preguntas han sido resueltas de manera satisfactoria. He sido informado y he entendido que los datos obtenidos pueden ser publicados o difundido con fines científicos. **Con fundamento en el artículo 80 del reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Prestación de Servicios de Atención Médica.**

Convengo en participar en este estudio de investigación científica.

Nombre: \_\_\_\_\_

Firma: \_\_\_\_\_

Fecha: \_\_\_\_\_

En caso de dudas o aclaraciones relacionadas con el estudio dirigirse a:

Investigador responsable:

---

ANEXO 3. SOLICITUD DE PERMISO EN LA INSTITUCIÓN

**TUXTLA GUTIÉRREZ, CHIAPAS**  
**ASUNTO: SOLICITUD DE ACCESO A LA INFORMACIÓN Y APLICACIÓN DE ENCUESTAS**

**RUBÉN ARTURO WILSON ARIAS**  
DIRECTOR DEL HOSPITAL GENERAL DR.  
BELISARIO DOMÍNGUEZ, ISSSTE  
P R E S E N T E

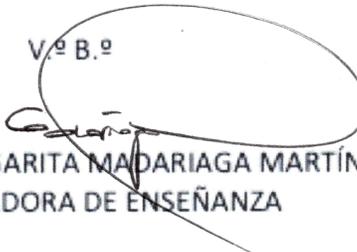
Por medio de la presente, el que suscribe **C. IVANIA LARISSA ALCÁNTARA CHAMPO**, actualmente realizando el servicio social de la carrera de Cirujano dentista, Facultad de Ciencias odontológicas y salud publica de la Universidad de Ciencias y Artes de Chiapas, solicito permiso para acceder a la información de pacientes y aplicación de encuestas en el periodo enero-julio 2019 en dicha institución para la realización de proyecto de tesis para titulación.

Sin más por el momento, quedo hacia usted, enviándole un cordial saludo y agradeciéndole de antemano el apoyo brindado.

ATENTAMENTE

  
IVANIA LARISSA ALCÁNTARA CHAMPO

V.º B.º

  
DRA. GLORIA MARGARITA MADARIAGA MARTÍNEZ  
COORDINADORA DE ENSEÑANZA



CONTACTO  
Tel: 9612612411



# LITERATURA CITADA

1. Álvarez A, Rosas M, Reza M, Díaz E, Rodríguez F. Tratamiento de la osteoporosis en pacientes de alto riesgo: El manejo del internista. *Acta médica grupo Ángeles* [ artículo de revista], 2013 [consultado 2019 marzo 8]; 137-144.
2. Aisa A, Espinoza A, Torres M, Díaz E, Rodríguez F. Factores de riesgo y prevalencia de osteoporosis y masa ósea baja en el Hospital Ángeles Pedregal, Ciudad de México [artículo de revista]. Ciudad de México, 2015 [consultado 2019 febrero]; 31:25-33. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/medintmex/mim-2015/mim151e.pdf>
3. Barrientos F, & E. Bisphosphonate induced osteonecrosis of the jaws: prevention and therapeutic approach. *Rev Esp Cir Oral y Maxilofac* [artículo de revista en internet]. Valladolid, España, 2007 [consultado 2019 marzo 23]; 309-317. Disponible en: <http://scielo.isciii.es/pdf/maxi/v29n5/caso1.pdf>
4. Cortes-Motta M, F. R. Osteonecrosis de los maxilares: fisiopatología, diagnóstico y tratamiento. *Rev. CES Odont* [artículo de revista en internet]. Medellín, Colombia, 2016 [consultado 2019 enero 3]; 65-77. Disponible en: <http://www.scielo.org.co/pdf/ceso/v29n2/v29n2a08.pdf>
5. Chaurand J, Pacheco L, Trejo J, Facio J, Mora J. Incidencia de osteonecrosis de los maxilares por el uso de inhibidores de osteoclastos en pacientes con metástasis óseas: estudio de cohorte retrospectivo. *Revista Mexicana de Cirugía Bucal y Maxilofacial* [artículo de revista en internet]. Ciudad de México, México, 2019 [consultado 2019 marzo 18]; 396-400. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/circir/cc-2019/cc194e.pdf>
6. Crespo P, Malanche G, Escamilla M. Osteonecrosis de los maxilares relacionada con medicamentos. Reporte de un caso por el uso de alendronato. *Asociación Mexicana de Cirugía Bucal y Maxilofacial, Colegio Mexicano de Cirugía Bucal y Maxilofacial* [artículo de revista en internet]. Ciudad de México, México, 2019 [consultado 2019 agosto 4]; 13-17. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/cirugiabucal/cb-2019/cb191c.pdf>
7. Carranza LS. Osteonecrosis mandibular asociada a bifosfonatos. *Ginecol Obstet Mex*, [artículo de revista en internet]. Ciudad de México, México, 2007 [consultado 2019 febrero 28]; 655-660. Disponible en: <https://pdfs.semanticscholar.org/8b5d/6ee8a9a5f073bd867ade8fcee1c91ef01049.pdf>
8. Cadena Anguiano, JL, Romero JC, Lara Gayosso NV, Tapia D. Osteonecrosis de los maxilares inducida por bifosfonatos (OMB): revisión de la literatura y análisis de ocho casos. *Asociación Mexicana de Cirugía Bucal y Maxilofacial* [artículo de revista en internet]. Ciudad de México, México, 2018 [consultado 2019 enero 3]; 89-98. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/cirugiabucal/cb-2018/cb182d.pdf>

9. Denisse K. Envejecimiento demográfico en México: análisis comparativo entre las entidades federativas [artículo de revista]. Ciudad de México, 2015 [consultado 2019]; 113-128. Disponible en: <http://coespo.qroo.gob.mx/Descargas/doc/15%20ENVEJECIMIENTO%20POBLACIONAL/ENVEJECIMIENTO%20DEMOGR%C3%81FICO%20EN%20M%C3%89XICO.pdf>
10. Drake MT, Clarke BL, Khosla S. Bisphosphonates: Mechanism of Action and Role in Clinical Practice. Mayo Clin Proc. 2008; 1032-1045. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2667901/>
11. Erviti J. Utilización de fármacos para la osteoporosis. Servicio de prestaciones Farmacéuticas del Servicio Navarro de salud [artículo de revista en internet]. Pamplona, España, 2003 [consultado 2019 enero 03]; 107-121. Disponible en: <http://scielo.isciii.es/pdf/asisna/v26s3/original9.pdf>
12. Fernández RG, Arellano A, Velázquez S. Osteonecrosis mandibular asociada a bifosfonatos. Presentación de caso clínico. Revista Odontológica Mexicana [artículo de revista en internet]. Ciudad de México, México, 2013 [consultado 2019 marzo 23]; 47-50. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/odon/uo-2013/uo131h.pdf>
13. González F, Partida E, Utrera S, Díaz M, Medrano K. Tratamiento de la osteonecrosis de los maxilares: casos clínicos y revisión bibliográfica. Asociación mexicana de Cirugía bucal y maxilofacial, Colegio Mexicano de Cirugía bucal y maxilofacial Vol. 11 [artículo de revista en internet]. Toluca, Estado de México, diciembre 2015 [consultado 2019 abril 10]; 100-109. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/cirugiabucal/cb-2015/cb153e.pdf>
14. Gómez J, Sanders K, Laguna F. Osteonecrosis asociada a bifosfonatos: su influencia en la práctica odontológica. Revista Asociación Dental Mexicana [artículo de revista], 2009 [consultado 2019 julio 8]; 36-44.
15. Guía de Práctica Clínica. Diagnóstico y tratamiento de osteoporosis en el adulto. CENETEC. Ciudad de México, 2010 [consultado 2019 febrero]; 2-28. Disponiblen en: [http://www.cenetec.salud.gob.mx/descargas/gpc/CatalogoMaestro/083\\_GPC\\_OsteoporosisAdulto/GPC\\_CenetecOsteoporosis020909.pdf](http://www.cenetec.salud.gob.mx/descargas/gpc/CatalogoMaestro/083_GPC_OsteoporosisAdulto/GPC_CenetecOsteoporosis020909.pdf)
16. Guía de referencia rápida. Diagnóstico y tratamiento de osteoporosis en mujeres postmenopáusicas. CENETEC. Ciudad de México, 2018 [consultado 2019 febrero]; 1-12. Disponible en: <http://www.imss.gob.mx/sites/all/statics/guiasclinicas/673GRR.pdf>
17. Hawkins F, & Et cols. Bases moleculares del mecanismo de acción de los bifosfonatos. REEMO [artículo de revista], 2000 [consultado mayo 3]; Vol 9. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-reemo-70-pdf-10021799>

18. Idarreta I, Rúa E, Hernando F, Zabaleta K, Arzuaga M, Irizar M. Consumidores, prescripción y prescriptores de fármacos para la osteoporosis. *Gaceta médica de Bilbao* [artículo de revista en internet]. Bilbao, España, 2010 [consultado 2019 febrero 10]; 90-96. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-gaceta-medica-bilbao-316-articulo-consumidores-prescripcion-prescriptores-farmacos-osteoporosis-S030448581070024X>
19. Instituto Nacional de las mujeres. Situación de las personas adultas mayores en México. Ciudad de México, 2015 [consultado 2019 febrero]; 1-39. Disponible en: [http://cedoc.inmujeres.gob.mx/documentos\\_download/101243\\_1.pdf](http://cedoc.inmujeres.gob.mx/documentos_download/101243_1.pdf)
20. ISSSTE. Anuario Estadístico. Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado. Ciudad de México, 2018. Disponible en: <http://www.issste.gob.mx/datosabiertos/anuarios/anuarios2018.html>
21. Jaimes M, Duque de Miranda C, Olate S, Alfonso M, De albergaria Barbosa J. (2008). Bifosfonatos y Osteonecrosis de los Maxilares. Consideraciones Sobre su Tratamiento. *Int. J. Maphol* [artículo de revista en internet], 2008 [consultado 2019 febrero 28]; 681-688. Disponible en: <https://scielo.conicyt.cl/pdf/ijmorphol/v26n3/art28.pdf>
22. Kimmel DB. Mechanism of Action, Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Profile, and Clinical Applications of Nitrogen-containing Bisphosphonates [artículo de revista]. *J Dent Res*, 2007 [consultado 2019]; 1022-1033. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17959891>
23. Marx R, Sawatari Y, Fortin M, Broumand V. Bisphosphonate-induced exposed bone (osteonecrosis/osteopetrosis) of the jaws: Risk factors, recognition, prevention, and treatment. *American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons J Oral Maxillofac Surg* [artículo de revista en internet]. Estados Unidos, noviembre 2005 [consultado 2019 enero 7]; 1567-1575. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16243172>
24. Marx R. Oral and intravenous bisphosphonate induced osteonecrosis of the jaws: history, etiology, prevention and treatment. Quintessence Publishing [sección de libro en internet]. Miami, Florida, 2011 [consultado 2019 enero 28]; 2nd ed. Disponible en: [http://www.quintpub.com/PDFs/book\\_preview/B5105.pdf](http://www.quintpub.com/PDFs/book_preview/B5105.pdf)
25. Reyes M, Troche Y. Utilización de bisfosfonatos en las enfermedades de los huesos. *Revista Cubana de Farmacia* [artículo de revista en internet]. La Habana, Cuba, 2012 [consultado 2019 junio 4]; 457-469. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/revcubfar/rcf-2012/rcf124i.pdf>
26. Ruggiero S, Mehrotra B, Rosenberg T, Engroff S. Osteonecrosis of the jaws associated with the use of bisphosphonates: A review of 63 cases. *American Association of oral and Maxillofacial Surgeons J oral maxillofac Surg*. 2004 [consultado 2019 febrero 5]; 527-534.

27. Russell RGG, Watts NB, Ebetino FH, Rogers MJ. Mechanisms of action of bisphosphonates: similarities and differences and their potential influence on clinical efficacy. *Osteoporos Int* 2008; 733-759. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18214569>
28. Sawatari Y, Marx R. Bisfosfonatos y su asociación a necrosis maxilo-mandibular. *Revista Científica* Vol 12. 2007 [consultado 2019 agosto 5]; 62-68.
29. Sartori P, R. G. (2014). Osteonecrosis del maxilar inferior por bisfosfonatos: Presentación de caso. Elsevier: Sociedad Argentina de Radiología [artículo de revista en internet]. Buenos Aires, Argentina, 2014 [consultado 2019 junio 23]; 40-46. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-argentina-radiologia-383-articulo-osteonecrosis-del-maxilar-inferior-por-S0048761914001148>
30. Salvatore, L. R., & Thomas, B. D. (2009). American Association of Oral and Maxillofacial surgeons Position Paper on Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws. *J Oral Maxillofac Surg*, 67-212.
31. Sosa M, Groba M, Díaz JM. El ácido zoledrónico en el tratamiento de la osteoporosis. Grupo de investigación en osteoporosis y metabolismo mineral [artículo de revista en internet]. Gran Canaria, España, 2010 [consultado 2019 octubre 01]; 21-30. Disponible en : <http://revistadeosteoporosisymetabolismomineral.com/pdf/articulos/92010020400210030.pdf>
32. SEDESOL. Análisis prospectivo de la población de 60 años de edad en adelante. Ciudad de México, 2017 [consultado 2019 marzo]; 1-20. Disponible en: [https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/201801/An\\_lisis\\_prospectivo\\_de\\_la\\_poblaci\\_n\\_de\\_60\\_a\\_os\\_en\\_adelante.pdf](https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/201801/An_lisis_prospectivo_de_la_poblaci_n_de_60_a_os_en_adelante.pdf)
33. Takasita M, Guerrero M., Cuenca L, Minjarez R. Manejo exitoso de osteonecrosis maxilar por bifosfonatos con la técnica tradicional más infiltración de colágeno-polivinilpirrolidona. *Revista especialidad médica quirúrgica* [artículo de revista en internet]. Zapopan, Jalisco, México, 2012 [consultado 2019 enero 5]; 218-222. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=37777>
34. Torregrosa, J. V., & Ramos, A. M. (2010). Uso de bifosfonatos en la enfermedad renal crónica. *Revista de Nefrología*, 288-296.