

revista de la facultad de

# Medicina y Odontología

**Universidad de Antofagasta - Chile**



**VOLUMEN 2 N°1. Junio 2007**

- Relación entre Diabetes Mellitus 2 y Enfermedad Osteoporótica en Mujeres Posmenopáusicas de Antofagasta
- Queratoquiste Odontogénico
- Disección Espontánea de la Arteria Carótida. Reporte de Tres Casos Clínicos
- Bisfosfonatos y su Relación con Osteonecrosis de los Maxilares



**ISSN 0718 - 3275**

# Índice

VOLUMEN 2 N° 1. JUNIO 2007

REVISTA DE LA FACULTAD DE  
MEDICINA Y ODONTOLOGÍA



UNIVERSIDAD DE ANTOFAGASTA

#### DIRECTOR

Prof. Dr. Claudio Melej G.

#### COMITÉ EDITORIAL

Prof. Dra. Verónica Bindhoff D.

Prof. Dra. Pamela Chávez C.

Prof. Dr. José Guzmán F.

Prof. Dr. Alex Arroyo M.

Prof. Dr. Marco Jara G.

#### REPRESENTANTE LEGAL

Prof. Dr. José Guzmán F.

#### DISEÑO

#### PERIODISTA

Patricio Villablanca M.

villadrid@yahoo.com

#### PRODUCCIÓN

areadent  
Red de Salud Odontológica  
www.areadent.cl

#### EDITORIAL

##### Semblanza de un maestro

Prof. Dr. José Guzmán Farren

Decano Facultad de Medicina y Odontología ..... 2

#### TRABAJO DE INVESTIGACIÓN

##### Relación entre Diabetes Mellitus Tipo 2 y Enfermedad Osteoporótica en Mujeres Posmenopáusicas de Antofagasta

*Relationship between Type 2 Diabetes Mellitus and Osteoporotic Disease in Postmenopausal Women from Antofagasta*

Dr. Claudio Ramos O., Dr. Ronald Valenzuela F., Dr. Juan Manuel Cornejo Q. .... 3

#### REPORTE CLÍNICO

##### Queratoquiste Odontogénico

*Odontogenic Keratocyst*

Prof. Dr. José Guzmán F. .... 9

##### Diseción Espontánea de la Arteria Carótida. Reporte de Tres Casos Clínicos

*Spontaneous Dissection of the Carotid Artery. Three Clinical Case Report*

Dr. Raúl Carrasco R., Dr. Manuel Núñez B., Dr. Osvaldo Rodríguez P., Dr. Gustavo Soto C., Lic. Med. Luigi Barberis J. .... 15

#### REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA Y PRESENTACIÓN DE UN CASO CLÍNICO

##### Bisfosfonatos y su Relación con Osteonecrosis de los Maxilares

*Bisphosphonates and its Relation with Osteonecrosis of the Jaws*

Prof. Dr. Claudio Melej G., Dr. Marcelo Ulloa C., Prof. Dr. Víctor Tirreau T., Dra. Lía González J., Dra. Sandra Gallardo C. .... 23

**E**xcúsenme los estimados lectores permitirme una editorial diferente para esta revista científica y de difusión de las actividades de la Facultad de Medicina y Odontología.

*El Viernes 23 de Marzo, mientras concurría a un acto oficial de la universidad recibí la infausta noticia del fallecimiento de mi querido amigo el PROF. DR. ARMANDO PEÑA MAC CASKILL. El Profesor Peña fue encontrado muerto en el escritorio que ocupaba hace varios años como Secretario de la Facultad de Odontología de la Universidad de Valparaíso víctima de un infarto masivo que lo mató instantáneamente.*

*Murió con una muerte que todos le envidiamos, sin sufrimientos físicos y en el lugar que más amaba y al que dedicó toda su vida, su Universidad.*

*¿Quién era el Profesor Peña? ¿Qué me impulsa a dedicarle éstas líneas?*

*Estudiante dedicado se recibió como Profesor de Estado en las asignaturas de Biología y Química. Obtenido su título ingresa a la Escuela de Odontología de la Universidad de Chile titulándose como Cirujano Dentista en Mayo de 1960. Ya en sus estudios comenzó a colaborar en la cátedra de Química General destacándose por sus condiciones pedagógicas y por su capacidad de hacer simple lo complejo. Se casó con Perla, Médico Cirujano de especialidad Pediatra y tuvo dos hijos varones, uno de ellos Abogado y el otro Médico Cirujano.*

*Se trasladó a Valparaíso, ciudad de sus amores de donde poco le gustaba moverse. Se incorpora a la Cátedra de Química de la Escuela de Odontología de la Universidad de Chile en su sede porteña, donde casi todas las generaciones de Cirujanos Dentistas recibidos allí lo conocieron y estimaron como su profesor.*

*Al ser elegido quien escribe estas líneas como Jefe de Carrera de Odontología a fines de la década del 60, Armando colaboró como Secretario de Docencia en una época muy difícil, en que debimos poner al día una carrera que estaba atrasada varios años por falta de implementación. Pudimos salir adelante con éxito fundamentalmente gracias a su leal apoyo y silenciosa colaboración. Al dejar yo la Jefatura en Marzo de 1973, Armando fue elegido Jefe de Carrera de inmediato. Posteriormente al crearse la Facultad de Odontología bajo el decanato del Dr. Luis Olivares lo acompaña como Secretario de Docencia en todos sus exitosos períodos hasta el momento de su muerte. Sin duda alguna la colaboración del Dr. Peña fue parte*

*importante de estos brillantes años que han visto el espectacular desarrollo material, científico y académico de la Facultad.*

*En los difíciles períodos gremiales de los años 70 compartimos con Armando la mesa directiva del Colegio de Cirujanos Dentistas bajo la presidencia de un gran gremialista, el Dr. Carlos Farías Guzmán (Q.E.P.D.) y luego de otro destacado luchador por la profesión el Dr. Alvaro López Rosales (Q.E.P.D.).*

*En la década del 80 al convertirse los Colegios Profesionales en Asociaciones Gremiales, estas instituciones entran en una severa crisis con serios problemas especialmente para los colegas jóvenes de los servicios. Al llamado de muchos de ellos constituimos una nueva mesa directiva con Alvaro López como Presidente y casi toda la mesa de los 70 incluyéndonos a Armando y a quien escribe. Una vez más las tareas se cumplieron con esa amistad y camaradería que siempre nos unió.*

*Tuve la suerte de poder invitar a Armando a dictar una conferencia sobre la Investigación Científica y Odontología para la ceremonia en que celebramos el Día de la Odontología en nuestra Facultad en Antofagasta hace dos años. Escuchamos todos sus palabras siempre impregnadas de sabiduría y humanismo. Los que lo conocíamos como siempre atentos, satisfechos y orgullosos de la amistad que nos brindó. Los que no lo conocían admirados de su calidad académica. Quedó encantado además de la marcha y el desarrollo de nuestra Escuela de Odontología ya que Armando siempre tuvo una excesiva confianza en mis capacidades. Cuando nos constituimos como Facultad y asumí como decano la primera llamada de congratulación vino de Armando, de Luis Olivares y de mis colegas de la Cátedra de Cirugía Maxilofacial de Valparaíso. Ellos vibraban con nuestros logros como propios.*

*La enfermedad de su esposa vino a acongojar sus últimos años, especialmente porque afectaba su capacidad de relacionarse y el siempre la amó y veló con esmero. Tal vez este silencioso sufrimiento vino a acortar su valiosa existencia.*

*Para sus amigos, para quienes trabajamos con él se ha ido un maestro universitario que añoraremos y al que rendimos un sentido homenaje. Sólo nos queda el cristiano consuelo que en el más allá podremos seguir alguna conversación sobre un tema de interés académico como siempre lo hicimos. Adiós Armando, adiós querido amigo.*

**PROF. DR. JOSE GUZMAN FARREN**  
Decano

## TRABAJO DE INVESTIGACIÓN

# Relación entre Diabetes Mellitus Tipo 2 y Enfermedad Osteoporótica en Mujeres Posmenopáusicas de Antofagasta

### Relationship between Type 2 Diabetes Mellitus and Osteoporotic Disease in Postmenopausal Women from Antofagasta

Dr. Claudio Ramos O.<sup>1</sup>, Dr. Ronald Valenzuela F.<sup>1</sup>, Dr. Juan Manuel Cornejo Q.<sup>2</sup>

#### RESUMEN

*El objetivo de este estudio fue comparar los perfiles de densidad mineral ósea en un grupo de mujeres posmenopáusicas con Diabetes Mellitus 2 con un grupo de similares características sin dicha patología, buscando asociación entre Diabetes Mellitus 2 y Enfermedad Osteoporótica. Se realizó un estudio de tipo cohorte retrospectivo, participando 107 mujeres seleccionadas mediante rigurosos criterios de exclusión de la misma región geográfica y similar edad, peso y años de postmenopausia, las cuales fueron divididas en dos grupos según presentaran o no diagnóstico de Diabetes Mellitus 2. El grupo 1 compuesto por 62 mujeres diabéticas y el grupo 2 con 45 mujeres no diabéticas. Finalmente se realizó una Densitometría ósea (Ultrasonográfica) de región calcánea, realizándose diagnóstico densitométrico según criterios de la OMS.*

*Resultados: Grupo 1: 71,1% con densitometría alterada, Grupo 2: 55,6% con densitometría alterada. Se analizaron los resultados con el Test de  $x^2$  con un 95% de confianza, no encontrando diferencias significativas en relación a la incidencia de Enfermedad Osteoporótica.*

*Estos resultados no permiten establecer una relación de causalidad entre Diabetes Mellitus 2 y Enfermedad Osteoporótica, hecho que concuerda con referencias encontradas en la literatura que señalan resultados similares en otros grupos poblacionales.*

**Palabras clave: Diabetes Mellitus, menopausia, enfermedad osteoporótica.**

#### ABSTRACT

*The objective of this study was to compare the bone mineral density profiles of a group of postmenopausal women with Type 2 Diabetes mellitus with another group of similar characteristics without such pathology, to determine the associated existence between the osteoporotic disease and Type 2 diabetes mellitus. A retrospective cohort study was conducted with the participation of 107 postmenopausal women, of the same geographic region and similar age, weight, and postmenopausal years in which they were divided in two groups depending if they presented diagnostic of Type 2 diabetes mellitus or not, selecting themselves with rigorous exclusion criteria, eliminating those with pathologies or drugs use which alters the bone mineralization. Group 1 was composed of 62 diabetic women and the group 2 was composed of 45 non-diabetic women. Finally an ultrasonographic bone densitometry was done of the calcaneum region doing densitometric diagnosis based on the WHO's criteria. Results: Group 1: 71,1% with osteoporotic disease. Group 2: 55,6% with osteoporotic disease.*

**Key words: Diabetes Mellitus, osteoporotic disease, menopause.**

1. Departamento de Ciencias Médicas, Facultad de Medicina y Odontología, Universidad de Antofagasta. Chile.

2. Consultorio Centro Sur, Atención Primaria de Salud, Corporación Municipal de Desarrollo Social, Antofagasta. Chile.

Departamento de Ciencias Médicas, Universidad de Antofagasta. Chile.

## • INTRODUCCIÓN

La Diabetes Mellitus Tipo 2 es el trastorno metabólico más común en el ser humano, constituyendo una de las principales causas de morbimortalidad a nivel mundial con enormes costos económicos y sociales<sup>(1)</sup>, siendo además factor de riesgo de diversas patologías<sup>(2)</sup>. Existen también varios estudios que señalan a la edad avanzada como uno de los principales factores de riesgo para la aparición de DM2, lo cual va de la mano con la mayor prevalencia de menopausia, dando origen a dos situaciones que alteran la Densidad Mineral Ósea. También existen estudios que indican una disminución de la masa ósea a partir de los 35-40 años, acentuándose esta pérdida en las mujeres posterior a la menopausia<sup>(3)</sup>, siendo esta etapa junto con el envejecimiento natural, uno de los principales factores que influyen en la patogenia de la osteoporosis. Además, hay publicaciones que señalan diversas alteraciones en los niveles de masa ósea en pacientes con Diabetes Mellitus<sup>(4)</sup>, pese a que su mecanismo patogénico no se encuentra totalmente clarificado. Por lo tanto, actualmente se presentan divergencias acerca del riesgo de presentar Enfermedad Osteoporótica en pacientes que cursan con Diabetes Mellitus tipo 1 y 2 de larga data. Sin embargo, hay algunas publicaciones que señalan una clara disminución en la Densidad Mineral Ósea en personas con Diabetes Mellitus tipo 1 respecto a la población general<sup>(5,6)</sup>, como frente a pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2. Además, existen reportes que mencionan el mayor número de fracturas en personas con Diabetes Mellitus tipo 1 respecto a Diabetes Mellitus tipo 2<sup>(7)</sup>, con aumento en cuadros de osteoporosis en mujeres con índice de masa corporal disminuido y menor Densidad Mineral Ósea<sup>(8)</sup>; además de estudios que indican un mayor porcentaje de fracturas en individuos no diabéticos con respecto a diabéticos, acompañados de una recuperación más lenta y con mayor riesgo de una segunda fractura. Todo lo anterior nos lleva a valorar los riesgos que involucran las fracturas. Finalmente, el hecho de no encontrarse claramente descrito el rol de la Diabetes Mellitus tipo 2 en la patogenia de la Enfermedad Osteoporótica, sumado al papel fundamental que juegan los niveles de osteopenia y osteoporosis en las fracturas (con sus posteriores niveles de morbimortalidad), han sido pilares

fundamentales para decidir evaluar la Densidad Mineral Ósea en pacientes postmenopáusicas con Diabetes Mellitus tipo 2 y compararlas con mujeres postmenopáusicas sin dicha patología, pero con similares características para saber si la Diabetes Mellitus tipo 2 es en realidad un factor que influye en la mayor incidencia de Enfermedad Osteoporótica.

## • OBJETIVOS

### General:

a. Determinar si la Diabetes Mellitus tipo 2 influye en la mayor incidencia de Enfermedad Osteoporótica en mujeres postmenopáusicas de Antofagasta.

### Específicos:

a. Realizar Densitometrías Óseas a un grupo de 62 mujeres postmenopáusicas con Diabetes Mellitus tipo 2 y a otro de 45 mujeres postmenopáusicas sin dicha patología con el fin de obtener el perfil de incidencia de Enfermedad Osteoporótica en cada grupo.

b. Establecer si las mujeres postmenopáusicas con Diabetes Mellitus tipo 2 tienen mayor incidencia de Enfermedad Osteoporótica que aquellas sin Diabetes Mellitus tipo 2.

## • HIPÓTESIS

“Las pacientes posmenopáusicas con Diabetes Mellitus tipo 2 tienen un mayor riesgo de sufrir de Enfermedad Osteoporótica que aquellas que no sufren de Diabetes Mellitus tipo 2”.

## • MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio de tipo cohorte retrospectivo, en el cual participaron pacientes mujeres que se encontraban en el período de postmenopausia, quienes fueron escogidas previa revisión de sus antecedentes médicos (historias clínicas), los cuales se obtuvieron a través de la recolección durante Enero-Marzo (2002), desde el Registro de Pacientes Crónicos del Servicio de Atención Primaria de la Corporación Municipal de Salud de Antofagasta-Chile. A partir de estos registros, se incorporó a 107 pacientes, las cuales correspondían a mujeres de la misma región geográfica, seleccionadas con rigurosos criterios de exclusión, procediéndose posteriormente a eliminar a aquellas pacientes

que presentaran diversas patologías (neoplasias, endocrinopatías) o uso de fármacos que alteraran la mineralización ósea (Cuadro 1). Luego de la revisión exhaustiva de las historias clínicas y de la entrevista y examen físico-clínico posteriores, las pacientes fueron clasificadas en dos grupos según presentaran o no el diagnóstico de Diabetes Mellitus tipo 2. De este proceso se obtuvieron los siguientes datos (Tabla 1): El grupo 1 estuvo compuesto por 62 mujeres de 58,6 +/- 3,1 años de edad, con IMC de 29,3 +/- 2,9 Kg/m<sup>2</sup>, con 10,1 +/- 2,8 años de postmenopausia, y DM2 diagnosticada hace 8,6 +/- 2,5 años. El grupo 2 correspondió a 45 mujeres, de 58,1 +/- 2,8 años de edad, IMC de 28,9 +/- 3,1 Kg/mt<sup>2</sup>, con 11,5 +/- 3,6 años de postmenopausia, sin antecedentes de Diabetes Mellitus tipo 2. A continuación se evaluó la Densidad Mineral Ósea de la región del calcáneo -previo consentimiento informado- a través de una Densitometría ósea (con método Ultrasonográfico), procediéndose a realizar el diagnóstico de osteopenia u osteoporosis, según los criterios indicados por la Organización Mundial de la Salud<sup>(9)</sup>. El diagnóstico de Diabetes Mellitus tipo 2 se realizó según las recomendaciones de la Asociación Americana de Diabetes<sup>(10)</sup>.

Finalmente, el análisis estadístico se realizó aplicando el test Z de distribución normal con un 90% de confianza, y además, para conocer la fuerza de asociación entre las dos variables (Diabetes Mellitus tipo 2 y Enfermedad Osteoporótica), se calculó el riesgo relativo.

**• RESULTADOS**

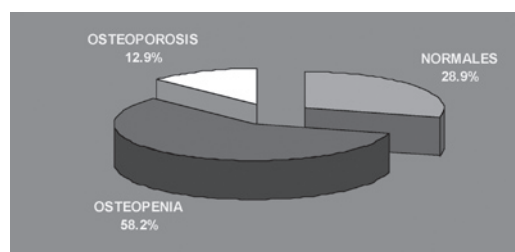
En el grupo de 62 pacientes postmenopáusicas con Diabetes Mellitus 2 (grupo 1), se encontró que 18 pacientes (un 28,9%) presentaron Densidad Mineral Ósea normal y que 44 (71,1%) presentaron algún grado de Enfermedad Osteoporótica (36 pacientes (un 58,2%) presentaron osteopenia y a 8 pacientes (el 12,9%), se les diagnosticó osteoporosis) (Figura 1). Por otra parte, en el grupo 2, conformado por 45 pacientes postmenopáusicas, sin diagnóstico de Diabetes Mellitus tipo 2, se encontró 20 pacientes (44,4%) con Densidad mineral Ósea normal, frente a 25 pacientes (el 55,6%) con algún grado de Enfermedad Osteoporótica (22 pacientes (el 48,8%) con Osteopenia, y 3 pacientes (6,8%) con diagnóstico de Osteoporosis) (Figura 2).

	Con Diabetes Tipo 2 N=62	Sin Diabetes Tipo 2 N=45
Edad (años)	58,6 +/- 3,1	58,1 +/- 2,8
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	29,3 +/- 2,9	28,9 +/- 3,1
Años de Menopausia	10,1 +/- 2,8	11,5 +/- 3,6
Años de Diabetes	8,6 +/- 2,5	-

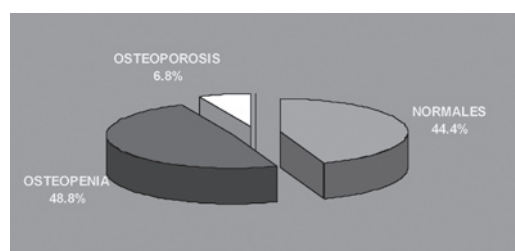
**Tabla 1.** Carcterísticas de mujeres postmenopáusicas con y sin Diabetes Mellitus tipo 2 de la ciudad de Antofagasta, Chile.

IMC: Índice de masa corporal.

**Figura 1.** Porcentajes de mujeres postmenopáusicas con densidad mineral ósea normal, osteopenia u osteoporosis en grupo con Diabetes Mellitus tipo 2 (N=62).



**Figura 2.** Porcentajes de pacientes postmenopáusicas con densidad mineral ósea normal, osteopenia u osteoporosis en grupo sin Diabetes Mellitus tipo 2 (N=45).



## • DISCUSIÓN

Es una realidad que la densidad mineral ósea aumenta progresivamente hasta los 30 años, para posteriormente, a partir de los 35-40 años, ir disminuyendo aceleradamente y en mayor proporción en las mujeres después de la menopausia<sup>(3)</sup>, además se sabe que la menopausia es junto al envejecimiento uno de los principales factores de riesgo para el desarrollo de la Enfermedad Osteoporótica y que a su vez ésta es el principal factor de riesgo de fracturas en el adulto mayor.

Además, los mecanismos patogénicos propios de la Diabetes Mellitus tipo 2 capaces de producir alteraciones óseas no son totalmente conocidos, sin embargo, existen estudios que mencionan a la resistencia a la insulina como uno de los principales factores involucrado en este daño<sup>(11)</sup>, adjudicándole participación a nivel de la mineralización ósea normal. Además, participan otros mecanismos propios de la Diabetes Mellitus: microangiopatía de los capilares óseos con alteraciones secundarias del osteoblasto, pérdida urinaria de calcio (etapa de nefropatía diabética), etc.

No existe todavía un consenso para afirmar que la Diabetes Mellitus tipo 2 influye directamente en la patogenia y aparición de Enfermedad Osteoporótica (osteopenia, osteoporosis), es así como existen una serie de estudios científicos que señalan similares<sup>(12,13)</sup>, menores<sup>(14,15)</sup> o mayores<sup>(16,17)</sup> niveles de densidad mineral ósea en pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2, respecto a personas sin dicha patología.

En el presente estudio se hizo el análisis estadístico de los resultados utilizando el test Z de distribución normal con 90% de confianza, hallándose diferencias significativas en los porcentajes de Enfermedad Osteoporótica entre ambos grupos.

Estos resultados indican que la Diabetes Mellitus 2 puede actuar como factor de riesgo en la génesis de la Enfermedad Osteoporótica, además la mujer diabética tiene mayor riesgo de sufrirla. Una de las fortalezas del presente estudio fue el haber incorporado a mujeres con Diabetes Mellitus 2 con un mínimo de 5 años de diagnóstico y haberlas homogeneizado con el grupo de mujeres no diabéticas en cuanto a edad, índice de masa corporal y años de menopausia, ya que dichos factores constituyen importantes variables confusoras. Además, otra ventaja en relación a otros similares, es haber aplicado estrictos criterios de exclusión (Cuadro 1), con

lo cual se elimina una cantidad importante de posibles variables confusoras. En cuanto a las debilidades se debe considerar que el análisis de los resultados obtenidos se realizó con un test estadístico con menor nivel de confiabilidad (90%) lo cual le resta significancia a la asociación entre las dos variables, pero a su vez es lo más acertado tomando en cuenta que, si el tamaño muestral hubiese sido levemente mayor manteniéndose la tendencia, se hubiese encontrado asociación estadística con un 95% de confianza, lo que plantea la interrogante para seguir realizando estudios similares, pero que incorporen un número aún mayor de pacientes. Por lo anterior, la importancia fundamental de este estudio radica en el nuevo argumento a favor de la hipótesis que postula a la Diabetes Mellitus tipo 2 como factor de riesgo de una mayor incidencia de Enfermedad Osteoporótica en mujeres postmenopáusicas, y por lo tanto, también plantea la necesidad de realizar estudios que permitan entender el o los mecanismos fisiopatológicos involucrados, con el fin último de optimizar los tratamientos utilizados actualmente en el tratamiento de la Enfermedad Osteoporótica. Además, en el contexto de la salud pública, estos resultados plantean la utilidad de incorporar el estudio preventivo precoz con densitometría ósea a mujeres postmenopáusicas que además tengan Diabetes Mellitus tipo 2, con el fin de poder tratar precozmente la Enfermedad Osteoporótica y con ello disminuir la incidencia de fracturas, problema que a nivel mundial produce gastos importantes a los sistemas de salud pública.

## • CONCLUSIÓN

De acuerdo a los resultados obtenidos, y basándose en la observación de números absolutos sin mediar comprobación estadística, se puede decir que el grupo expuesto (mujeres con Diabetes Mellitus tipo 2) presentó un porcentaje mayor (71,1% vs. 55,6%) de Enfermedad Osteoporótica en comparación al grupo no expuesto (entendiéndose como Enfermedad Osteoporótica la suma de los casos de Osteopenia más los casos de Osteoporosis). Ahora bien, con respecto a determinar si la Diabetes Mellitus tipo 2 es el factor causante de la mayor incidencia de Enfermedad Osteoporótica en mujeres postmenopáusicas, se realizó la comprobación estadística con el test Z de distribución normal, con un 90% de confianza,

encontrándose diferencias significativas entre ambos grupos, y además se midió fuerza de asociación, encontrándose un riesgo relativo de 1,28. Por lo tanto se puede concluir con un 90% de confianza que la Diabetes Mellitus tipo 2 es causante de mayor incidencia de Enfermedad Osteoporótica en mujeres postmenopáusicas, y a su vez, se puede decir que las mujeres postmenopáusicas con Diabetes Mellitus tipo 2 tienen 1,28 veces más riesgo de sufrir de Enfermedad Osteoporótica que aquellas que no sufren de Diabetes Mellitus tipo 2.

#### CORRESPONDENCIA AUTOR

Ronald Valenzuela Flores  
Departamento de Ciencias Médicas,  
Universidad de Antofagasta.  
Avenida Argentina 2000, FONOS: (55)253337,  
(55) 253339. Antofagasta, Chile.  
ronyvalenz@gmail.com

#### AGRADECIMIENTOS

- Dr. Alex Arroyo Meneses, Director de Departamento de Ciencias Médicas, Universidad de Antofagasta-Chile.
- Dra. María Cristina Rojas, Jefa de Corporación Municipal de la Salud, Antofagasta-Chile.
- Directores de Consultorios de Atención Primaria (Centro-Sur, Norte, Juan Pablo II y Corvallis). Antofagasta-Chile.
- MG SC Alejandro Fuentes. Docente Cátedra de Epidemiología, Universidad de Antofagasta-Chile.
- Laboratorios Merck Sharp & Dohme.
- Personal del Servicio de Orientación Médica y Estadística (S.O.M.E.), Consultorios de Atención Primaria (Centro-Sur, Norte, Juan Pablo II y Corvallis). Antofagasta-Chile.

#### • REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Lara Rodríguez M, Benítez MG, Fernández HJ y cols. Aspectos epidemiológicos del adulto mayor en el Instituto Mexicano del Seguro Social. *Salud pública* 1996;38:448-457.
2. The DCCT research group. The effect of intensive treatment of Diabetes on the development and progression of long term complications in insulin dependent Diabetes. *Engl J Med* 1993;329:77-86.
3. Muzzo S. Factores condicionantes de la mineralización ósea. *Rev Med Chile* 1996;14:40-46.
4. Rapado A, Soñé del Monte V, López Gavilanes E. *Diabetes Mellitus y hueso*. Madrid: Editores médicos, 1991:3-27.
5. Auwerx J, Dequeker J, Bouillon R, Geusens P, Nijs J. Mineral metabolism and bone mass at peripheral and axial skeleton in diabetes mellitus. *Diabetes*. 1998;37:8-12.
6. Muñoz-Torres M, Jodar E, Escobar-Jimenez E, López-Ibarra P, Luna J. Bone mineral density measured by dual energy x-ray absorptiometry in Spanish patients with Insulin dependent diabetes mellitus. *Calcif Tissue Int* 1996;58:316-319.
7. Glluszek J, Kosicka T, Raszeja-Wanic B. Osteoporosis in insulin dependent diabetes. *Pol Tyg Lek* 1993 jan 4-11;48:36-38.
8. Cockram CS. Fractures due to severe generalized osteoporosis in a 44 years old male with Diabetes Mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 1988;5:77-80.
9. World Health Organization. Report of a WHO study group. Assesment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. WHO technical report series 843. Geneva 1994.
10. American Diabetes Association. Report of the expert committee on the diagnosis and classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 1998;1:s5-s19.
11. American Diabetes Association. Consensus development conference on insulin resistance. *Diabetes Care* 1998;21:310-314.
12. Sosa M, Domínguez M, Navarro MC, Segarra MC, Hernández D, de Pablos P, et al. Bone mineral metabolism is normal in non-Insulin dependent diabetes mellitus. *J Diabetes Complications* 1996;10:201-205.
13. Wakasugy M, Wakao R, Tawata M, Gan N, Koizumi K, Onaya T. Bone mineral density by using dual dual energy x-ray absorptiometry in patients with non Insulin dependent diabetes mellitus. *Bone* 1993;14:29-33.
14. Kwon DJ, Kimm JH, Chung KW, kim JH, Lee JW, Kim SP, Lee HY. Bone mineral density of the spine using dual dual energy x-ray absorptiometry in patients with Insulin dependent diabetes mellitus. *J Obstet Gynecol Res* 1996;22:157-162.
15. Isaia G, Bodrato L, Carlevatt V, Mussetta M, Salamano G, Molinatti GM. Osteoporosis in type 2 diabetes. *Acta Diabetol Lat* 1987;24:305-310.
16. Barrett-Connor E, Kritiz-Silverstein D. Does hyperinsulinemia preserve bone? *Diabetes Care* 1996;19:1388-1392.
17. Barrett-Connor E, Holbrook TL. Sex differences in osteoporosis in older adults with non Insulin dependent diabetes mellitus. *JAMA* 1992;16:3333-3337.



## REPORTE CLÍNICO

# Queratoquiste Odontogénico

### Odontogenic Keratocyst

Prof. Dr. José Guzmán F.

#### RESUMEN

*El queratoquiste odontogénico es una lesión de relativa frecuencia especialmente en las primeras décadas de la vida. Posee características especiales de crecimiento continuo, produce quistes satélites, puede o no reabsorber raíces dentarias y tiene una gran tendencia a la recidiva.*

*Presentamos un caso tratado por descompresión en 6 meses para una cirugía posterior sin el riesgo inicial de una seria fractura quirúrgica.*

**Palabras clave:** odontogénico, queratoquiste, descompresión.

#### ABSTRACT

*Odontogenic keratocyst is an injury of relative frequency specially in the first decades of life. Have special characteristics of continuous growing, produces satellites cists, is capable of produce reabsorving of dental roots and finally have a great tendency to relapse.*

*We present a case treated by surgical descompression in 6 months for a posterior surgery avoiding the risk of a severe surgical fracture.*

**Key words:** odontogenic, keratocyst, descompression.

Prof. Jefe Cátedra de Cirugía Oral y Maxilofacial, Carrera de Odontología. Facultad de Medicina y Odontología Universidad de Antofagasta. Cirujano y Traumatólogo Maxilofacial, Mg. Sc.

Universidad de Antofagasta. Facultad de Medicina y Odontología. Antofagasta, Chile.

## • QUISTES

### Definición

Cavidad patológica conteniendo algún material líquido o semilíquido y rodeada de un epitelio llamado cápsula.

### Origen

El principal origen de los quistes tiene directa relación con la presencia de epitelio.

Una vez que el ser humano ha terminado su desarrollo, el tejido epitelial que ayudó a dicho proceso tiende a desaparecer por el fenómeno llamado apoptosis, pero cabe señalar que no necesariamente todo se degenera quedando algunos islotes epiteliales inactivos, que en algunas circunstancias pueden reactivarse y proliferar creando un quiste verdadero.

### Crecimiento

Existen múltiples teorías para explicar el crecimiento patológico de los quistes, pero las más aceptadas son tres.

- Crecimiento mural.
- Osmosis.
- Factores reabsorbentes del hueso.

### Características de los quistes

Dentro de las características más importantes que podemos describir de estas lesiones estarían su capacidad de crecer en forma constante progresivamente, con una condición que la hace complicada en su diagnóstico que es su escasa capacidad de generar dolor. Además, generalmente por su crecimiento tan lento normalmente no provocan rizálisis sino que solamente desplazan las raíces.

Otra característica es su tendencia a abombar tablas, a expandirlas, pero no a perforarlas. De esta manera el quiste puede alcanzar grandes tamaños, si es que no se infectan antes haciéndose sintomáticos.

### Examen radiográfico

Generalmente un quiste es un hallazgo radiográfico, considerando quistes de pequeño y regular tamaño. Los grandes quistes normalmente van a provocar deformación.

Se caracterizan por ser una zona radiolúcida que puede ser unilocular o a veces multilocular o se-

mejando pompas de jabón circunscrita por una línea radiopaca.  
Dependiendo del tipo de quiste lo vamos a ver próximo a un diente, adosado a un diente o rodeándolo.

### Diagnóstico diferencial

Estas lesiones por su origen y sus características clínicas son muy parecidas a otras patologías de los maxilares. Por eso su diagnóstico es principalmente histológico. Las lesiones con las que hay que hacer este diagnóstico diferencial son fundamentalmente entre otras:

- Ameloblastoma.
- Osteosarcoma.
- Condrosarcoma.
- Metástasis.

### • QUISTES DE LOS MAXILARES

La clasificación de los quistes de los maxilares la que publicó la OMS en el año 1992, pero en esta publicación colocamos la clasificación que publicó el Dr. Nelson Lobos del Instituto de Referencia de Patología Oral (IREPO).

En términos generales los quistes se clasifican en quistes del desarrollo odontogénicos, no odontogénicos y quistes inflamatorios.

### QUISTES DEL DESARROLLO ODONTOGÉNICOS

- Quiste Gingival del Recién Nacido.
- Quiste Gingival del Adulto.
- Quiste Primordial.
- Queratoquiste.
- Solitario.
- Múltiple.
- Asociado al síndrome.
- Quiste Odontogénico Ortoqueratinizado.
- Quiste Dentífero.
- Quiste de Erupción.
- Quiste Periodóntico Lateral del Desarrollo.
- Quiste Odontogénico Botroideo.
- Quiste Odontogénico Glandular (Quiste Sialodontogénico).
- Quiste Odontogénico Calcificante (Quiste de Gorlin).

### NO ODONTOGÉNICOS

- Quistes del Conducto Nasopalatino.
- Quiste de la Papila Dental.
- Quiste del Conducto Incisivo.

- Quiste Nasolabial o Nasoalveolar.
- Quiste Palatino Medio.
- Quiste Glóbulo Maxilar (se cuestiona su existencia).

### QUISTES EPITELIALES INFLAMATORIOS

- Quiste Radicular Apical y Lateral.
- Quiste Residual.
- Quiste Paradental.
- Quiste Mandibular Bucal Infectado.
- Quiste Folicular Inflamatorio.

### • QUERATOQUISTE ODONTOGÉNICO

#### Introducción

El queratoquiste odontogénico entre los quistes de origen dentario, es el segundo en importancia.

Se ha publicado que tienen una incidencia de aproximadamente el 10% a 12% de todos los quistes odontogénicos.

Fue publicado por primera vez en un trabajo de Hermann en el año 1889, pero careció de rigurosidad en sus apreciaciones. En el año 1956 Phillipsen propone el nombre de queratoquiste a esta lesión, y es en el año 1963 en que Pindborg y Hansen lo describen en forma detallada.

#### Características clínicas

Según grupo etáreo es más factible encontrarlo entre la segunda y la tercera década donde se da aproximadamente un 60% de los casos según Brannon, aún cuando se describe que también tiene una alta incidencia entre la quinta y la sexta década. En diferentes estudios se dice que el promedio de edad varía entre los 37 y los 40 años. Se ubica principalmente en la mandíbula en la zona del tercer molar e iría en una proporción entre 2:1 y un 3:1 con respecto al maxilar.

También cabe señalar que afecta más a los hombres que a las mujeres.

El queratoquiste odontogénico tiene una particularidad que lo hace principalmente grave: es de un crecimiento lento, pero sin deformar las tablas óseas hasta que ha alcanzado un tamaño importante. De esta manera el quiste cuando se hace manifiesto ha causado una gran destrucción ósea, por lo tanto el queratoquiste en sus primeras etapas, la única forma de poder diagnosticarlo es en un examen radiográfico de rutina o pesquisando otra patología. En otra situación en que puede hacerse evidente es cuando se infecta.

Posee un alto índice de recidiva, esto es aproximadamente de un 60% en 5 años, por lo cual se recomienda continuar en controles periódicos con el paciente por un periodo no inferior al ya descrito.

Este tipo de quiste no solo puede presentarse como una lesión aislada, también es factible encontrarlo en una forma múltiple o asociado al Síndrome de Gorlin-Goltz, también denominado Síndrome del Carcinoma Nevoide de Células Basales. Ambas variantes de este quiste derivan de remanentes de la lámina dental y muchos autores dicen que su potencial de crecimiento y por ende su agresividad se debe a que su patrón de crecimiento estaría dado por el aumento de la presión osmótica en la cavidad quística.

### Estudio radiográfico

Radiográficamente su aspecto es bastante variable, pudiendo encontrarse como un cavidad radiolúcida unilocular o multilocular. Presenta un borde radiopaco bien delimitado, lo que indica un crecimiento lento dándole unos bordes nítidos. Es muy raro que reabsorba las raíces observándose un desplazamiento de ellas, también en su crecimiento puede desplazar las piezas dentarias hacia el borde basilar, y comprometer la rama de la mandíbula.

### Características histológicas

El queratoquiste es una entidad histológicamente fácil de reconocer. Aproximadamente el 90% de estos quistes tienen un epitelio paraqueratinizado, y el porcentaje restante corresponde a epitelio ortoqueratinizado

Se caracteriza por ser un epitelio delgado de entre seis y ocho capas, con una capa basal en empalizada con células basales cilíndricas o cuboidales y además la capa paraqueratinizada se caracteriza por ser coarugada. También cabe consignar que es posible encontrar en algunas áreas una separación entre el epitelio quístico y zonas del revestimiento epitelial. Este epitelio por lo demás suele ser delgado laxo y muy friable.

Es posible encontrar en el espesor de la pared quística también quistes satélites o quistes hermanos.

El lumen del quiste tiene una variedad de contenido, que puede ir desde un líquido delgado hasta un contenido más denso, suele encontrarse un líquido amarillento u otras veces cantidades variables de queratina.

La calidad del epitelio que reviste al quiste es lo que le da esa alta tasa de recidiva, al ser ésta delgada y friable hace que su remoción tenga que ser realizada con sumo cuidado, para evitar dejar remanentes en el lecho quirúrgico.

## CASO CLÍNICO

### Anamnesis

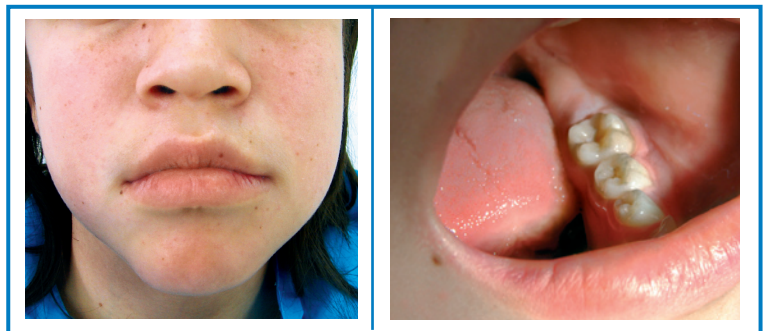
En octubre del 2005 consulta en una oficina privada una paciente de 10 años de sexo femenino llevada por su madre, por un aumento de volumen en la zona del cuerpo mandibular izquierdo. Posteriormente en nuestro servicio es evaluada, determinándose que este aumento de volumen la paciente lo relata con dos meses de evolución, asintomático, es decir, sin dolor y sin alteraciones neurológicas. No hay enfermedades de base.

### • EXAMEN CLÍNICO

Se observa un aumento de volumen en cuerpo mandibular izquierdo de aproximadamente 3 cm. de largo, indurado, leñoso, con leve dolor a la palpación.

Intraoralmente se observa y se palpa fondo vestíbulo ocupado que abarca desde zona de la pieza 28 hasta la

Figuras 1 y 2.



pieza 31, con persistencia de las piezas S y T y ausencia de las piezas 28 y 29. Se le solicitan exámenes de laboratorio como un hemograma completo, fosfatasas, PCR, ortopantomografía y TAC.

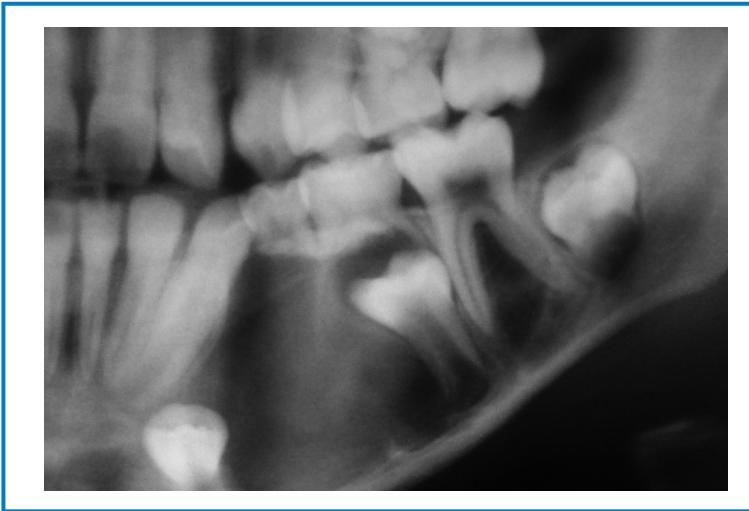
**Diagnóstico presuntivo: Queratoquiste Odontogénico**

## • EXAMEN IMAGENOLÓGICO

### Ortopantomografía

Al examen de la ortopantomografía se observa una rizálisis casi total de las raíces de las piezas temporales, una zona radiolúcida unilocular que abarca desde la pieza 27 hasta la pieza 30 y hasta el borde basilar, desplazando la pieza 28 hacia mesial ubicándola bajo la pieza 27 cuya raíz se ha movilizado hacia mesial, mientras la pieza 29 se encuentra bajo la pieza T.

Figura 3.



En el TAC se observa una lesión con las mismas características, dándonos una distancia en su porción mas ancha de 2.17 cm. y en su eje mayor de 5.32cm.

Con ambos exámenes se confirma el diagnóstico presunto de Queratoquiste Odontogénico.

### Tomografía Axial Computarizada

En el estudio realizado en Abril del 2006 la técnica fue una evaluación multicorte de 1 mm. con reconstrucciones de 3 mm. a nivel de la mandíbula, con cortes axiales y coronales sin inyección de contraste endovenoso, con reconstrucciones tridimensionales. La conclusión fue la siguiente: “Masa expansiva del cuerpo mandibular izquierdo, que probablemente corresponde a un Queratoquiste Odontogénico que presenta marcada disminución de tamaño en relación a la placa con la que se controla, secundaria a la presencia de un tubo de drenaje normosituado, con elementos sugerentes de reparación ósea así como la disminución de la alteración en la posición de las piezas dentarias. El diagnóstico diferencial de la masa lo constituye el Ameloblastoma”.

## • EXAMEN HISTOLÓGICO

El informe del examen histológico realizado en la ciudad de Antofagasta es el siguiente:

**Examen macroscópico:** múltiples fragmentos de tejido irregulares que miden 20 x 18 x 10 mm. que comprenden tejido membranoso, tejido de consistencia ósea y una pieza dentaria.

**Examen microscópico:** la pared del quiste corresponde a una lámina de tejido fibroso de densidad variable. Presenta infiltración leucocitaria mono y polimorfonuclear focalmente acentuada, la superficie se encuentra revestida por epitelio queratinizante con queratinización superficial de tipo paraqueratosis, sin atipias y la base aparece aplanada. Se observan algunos pequeños quistes secundarios e islotes de epitelio pavimentoso en el espesor de la pared.

**Diagnóstico:** quiste odontogénico de carácter histológico compatible con Queratoquiste.

El informe recibido de la ciudad de Santiago (IREPO) nos detalla lo siguiente:

**Examen macroscópico.** En formalina se recibe pieza dentaria temporal y dos fragmentos de pared quística que en conjunto miden 25 x 20 x 2 mm. de color blanquecino.

**Examen microscópico.** Extensa cavidad bordeada por tejido conjuntivo vascular recubierto por epitelio plano pluriestratificado, de escasas capas paraqueratinizado, depapilado.

**Diagnóstico.** Queratoquiste.

## Tratamiento y Resultados

Se decide hacer una biopsia incisional y hacer una descompresión del quiste, control periódico clínico y radiográfico y en una segunda cirugía hacer la enucleación del quiste y colocación de apósito con Solución de Carnoy, con lavado con suero de ésta.

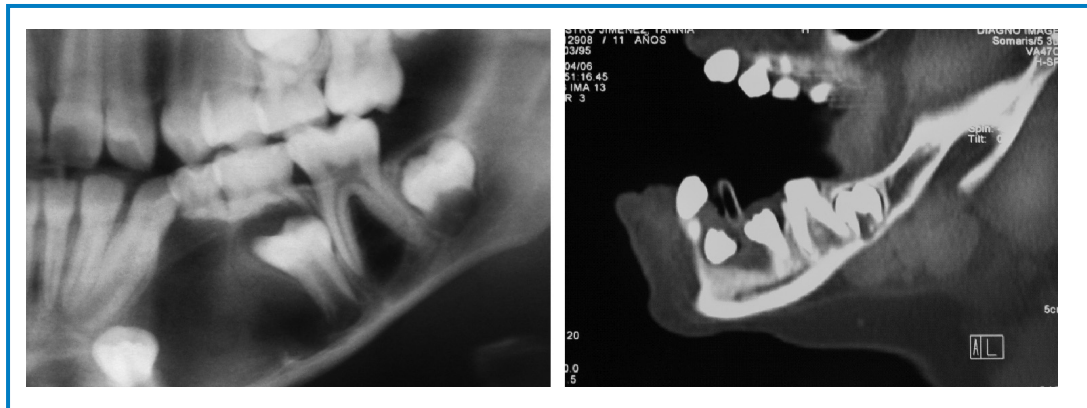
En Noviembre del 2005 bajo anestesia general se realiza la exodoncia de ambas piezas temporales, se toma un trozo de tejido, y se coloca un tubo de drenaje.

El trozo de tejido extraído es enviado a dos laboratorios histopatológicos, uno en Antofagasta y el otro en Santiago.

Se indica lavado del interior del quiste dos veces a la semana con suero y clorhexidina Durante las 4 a seis primeras semanas se pudo apreciar la salida de abundantes láminas de queratina.

A las cinco semanas se observa una reducción importante del quiste en un control radiográfico con una ortopantomografía.

Figura 4. Antes y después.



Se continúa con los lavados hasta Marzo del 2006 en que se decide cambiar el tubo porque se había desplazado ligeramente y se realiza un lavado más profundo.

En Abril se visualiza en otro control con una ortopantomografía una reducción de aproximadamente un 50%, por lo que se decide someterla a la intervención quirúrgica para la enucleación del Queratoquiste Odontogénico y la aplicación de Solución de Carnoy. Se solicitan un nuevo hemograma, otro PCR, un TAC y una ortopantomografía.

En Mayo de 2006 se somete a la segunda intervención quirúrgica bajo anestesia general con el siguiente protocolo quirúrgico:

Colgajo semi Neuman con descarga anterior a nivel de la pieza 27 el que se extiende hacia distal hasta la pieza 31. Decolamiento del colgajo, ostectomía, curetaje, exodoncia de las piezas 29 y 30, legrado de la cavidad quística, tratamiento del lecho quirúrgico aplicando cuidadosamente la Solución de Carnoy por dos veces con sus correspondientes lavados. Se retira la sutura 12 días después y se toma otra ortopantomografía a los dos meses verificando el excelente estado de cicatrización ósea. Se advierte a la familia la necesidad de efectuar un control radiográfico anual a lo menos en los próximos cinco años.

#### • DISCUSIÓN

Mucho se ha descrito en relación al queratoquiste, pero sigue siendo una patología de diagnóstico complejo.

#### • REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgeons* Febrero 2005; 267-271.

2. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgeons* Mayo 2005; 635-639.

3. *Patología Bucal Regezi, Sciubba 2ª Edición, McGraw Hill Interamericana* 1995.

4. *Peterson. Principles of Oral and Maxillofacial Surgery; 2ª Edición, B.C. Decker Inc. Londres* 2004.

El caso descrito revestía una dificultad mayor para poder determinar el procedimiento quirúrgico a realizar por el gran compromiso del cuerpo mandibular. Si bien lo más recomendado es siempre la enucleación rápida y total en una primera intervención producto de su alta tasa de recidiva, en este caso no era muy recomendable porque el tamaño de la lesión era importante, lo cual implicaba una cirugía muy radical, y además había que considerar que la paciente era de sexo femenino y de apenas diez años lo que implicaba una mutilación muy grande con riesgo de fractura y con daños psicológicos para la paciente.

Le descompresión es más aceptada en quistes que no tengan una alta tasa de recidiva.

Existiendo publicaciones de casos exitosos de descompresión y achicamiento de queratoquistes, decidimos intentarlo con los resultados expuestos, lo cual trajo como consecuencia una cirugía menos radical. Autores como Peterson promueven al tratamiento de la cavidad quística con solución de Carnoy, lo que disminuye considerablemente las recidivas.

#### CORRESPONDENCIA AUTOR

José Guzmán Farren  
Facultad de Medicina y Odontología Universidad de Antofagasta.  
Angamos 601, Antofagasta, Chile.  
jrguzman@uantof.cl

## REPORTE CLÍNICO

# Dissección Espontánea de la Arteria Carótida Reporte de Tres Casos Clínicos

### Spontaneous Dissection of the Carotid Artery. Three Clinical Case Report

Dr. Raúl Carrasco L.<sup>1</sup>, Dr. Manuel Núñez B.<sup>1</sup>, Dr. Osvaldo Rodríguez P.<sup>1</sup>, Dr. Gustavo Soto C.<sup>2</sup>, Lic.Med. Luigi Barberis S.<sup>3</sup>

#### RESUMEN

*La dissección espontánea de la arteria carótida es causa infrecuente de isquemia cerebral, siendo responsable de un 2% de los ataques isquémicos cerebrales, pudiendo alcanzar hasta un 25% entre los adultos jóvenes.*

*Presentamos y analizamos tres casos clínicos documentados por especialistas del equipo del Servicio Clínico de Neurocirugía y Neurología del Hospital Regional y de la Universidad de Antofagasta, Chile, entre los años 2004 y 2006.*

*Los pacientes se trataron con antiagregantes plaquetarios y anticoagulantes con una buena evolución de su estado neurológico.*

**Palabras clave:** dissección arterial, dissección carotídea, isquemia cerebral, enfermedad cerebrovascular.

#### ABSTRACT

*The spontaneous dissection of the carotid arteries is an infrequent cause of ischaemic stroke. That is, it causes 2 % of total ischaemic attacks. In young and middle aged people, it can trigger up to 25 % of overall ischaemic attacks.*

*We present and comment on three documented clinical cases, treated between 2004 and 2006 in Antofagasta, Chile.*

*For each treatment, we used anti-aggregation of platelets and anticoagulants, with good neurological outcome for the patients.*

**Key words:** carotid dissection, stroke, brain ischemia.

1. Departamento de Ciencias Médicas. Facultad de Medicina y Odontología, Universidad de Antofagasta. Chile.

2. Servicio Clínico de Neurocirugía y Neurología. Hospital Clínico Regional de Antofagasta (HCRA), Chile.

3. Interno de Medicina.

Facultad de Medicina y Odontología, Universidad de Antofagasta. Chile.

#### • INTRODUCCIÓN

Ocurre una dissección arterial cuando la sangre extravasa en la estructura conectiva de la pared del vaso sanguíneo, causando la separación de sus capas. La dissección de los vasos arteriales cervicales e intracraneales es rara, pero con el aporte de la imagenología ha aumentado en el último tiempo el reconocimiento de esta condición.

La dissección espontánea de las arterias carótidas es causa infrecuente de enfermedad cerebrovascular. Su incidencia anual en Estados Unidos alcanza 2.3 a 3 casos por 100.000 habitantes.

Esta patología causa no más del 2% de todos los ataques isquémicos cerebrales y en personas jóvenes y de mediana edad puede causar hasta un 25% de todos los ataques isquémicos.

La dissección de la carótida intracraneal es un evento excepcional.

En dissecciones espontáneas la mortalidad es menor a 5%, pero puede ser mayor cuando hay una causa traumática.

Se presentan y discuten 3 casos ilustrativos documentados en el periodo 2004-2006.

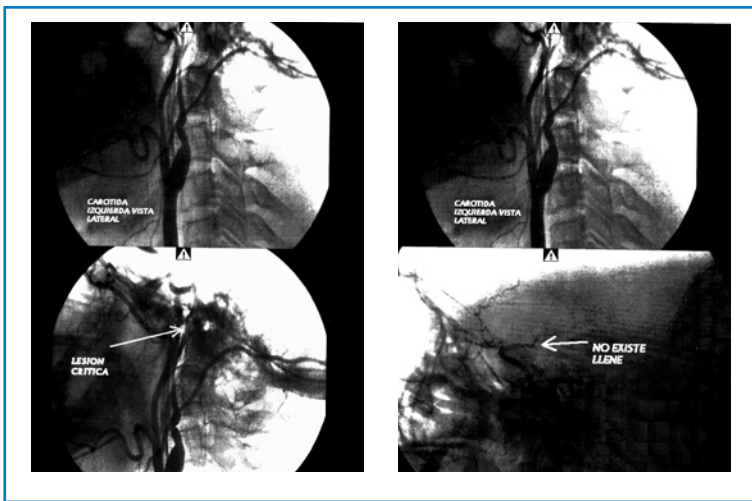
• MATERIAL

• CASO 1

**Figura 1.** Angiografía Cerebral: la arteria carótida interna izquierda mostró disminución de su diámetro, con oclusión distal hipercrítica y ausencia de contraste yodado distal.

Paciente varón de 47 años encontrado el 14 de mayo del 2006 por sus familiares en su domicilio, sin lenguaje y con relajación esfinteriana, siendo trasladado al Servicio de Urgencia del HCRA. Su examen físico general de ingreso fue normal. Con tensión arterial de 127/69 mm. de Hg, Pulso de 80 latidos por minuto, temperatura de 36,5° celsius y frecuencia respiratoria de 26 ciclos por minuto. Examen físico segmentario normal. Al examen neurológico se constató una hemianopsia homónima derecha, paresia de la mirada conjugada a derecha, hemiparesia facio braquiu crural derecha armónica, reflejos

osteotendíneos conservados, signo de Babinski a derecha. La sensibilidad no fue evaluada. Se planteó un síndrome piramidal derecho con afasia motora y una enfermedad cerebrovascular oclusiva izquierda de tipo embólica. Sus exámenes generales de laboratorio fueron normales. La Tomografía Axial Computada (TAC) simple del encéfalo mostró una hipodensidad irregular en el territorio superficial y profundo de la arteria cerebral media izquierda. La eco cardiografía transesofágica fue normal. El ecodoppler de los vasos de cuello demostró la obstrucción de la arteria carótida interna izquierda a 2 cm. de la bifurcación y probable disección arterial. Se completó su valoración con angiografía cerebral en que se observó arteria carótida interna izquierda con disminución de su diámetro y oclusión distal compatible con disección espontánea (Figura 1). El arco aórtico y resto de los vasos encefálicos se encontraron normales. Se manejó al inicio con ácido acetil salicílico 500 mg., 1 comprimido al día. Posteriormente se inicia anticoagulación con heparina y finalmente queda con esquema terapéutico con acenocumarol. A su alta presentaba solamente afasia.



• CASO 2



**Figura 2.** TAC cerebral: lesión focal hipodensa fronto temporal izquierda. Dada la leve disminución en la amplitud del cuerno frontal del ventrículo lateral izquierdo en paciente con antecedentes de epilepsia, se consideró inicialmente la posibilidad de una lesión expansiva.

Paciente varón de 37 años de edad, trabajador de ferrocarril. Ingresó a Clínica privada el 28 de marzo de 2006 relatando cefalea holocránea intensa de tres días de evolución y fotofobia, sin fiebre ni nauseas. Además, posterior desarrollo de dificultad de lenguaje, temblor en mano derecha y transtorno de la memoria fluctuante. Su esposa refería un cambio reciente en el carácter del paciente. Tenía antecedente de Epilepsia diagnosticada en 1991 y en tratamiento con ácido valproico 250 mg. cada 8 horas. Su última crisis databa del año 2004. Refería estudio con TAC cerebral el año 1991 el que sería normal. Al examen físico general el paciente se en-

contraba con pulso de 65 latidos por minuto, presión arterial de 116/78 mm. de Hg., afebril. Al ingreso se realizó TAC cerebral simple (Figura 2) que mostró una hipodensidad frontotemporal izquierda sospechosa de proceso expansivo.

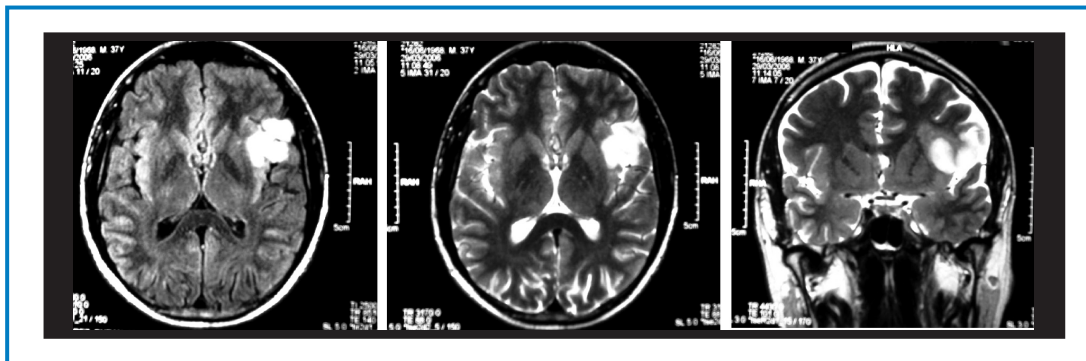
Los exámenes generales de laboratorio estaban en rangos normales.

Se pidió evaluación neuroquirúrgica en la que se describió un paciente vigil con 15 puntos en

falsa trombosis del lumen.

La eco cardiografía evidenció imagen sospechosa en arco arterial aortico razón por la que se realizó ecografía transesofágica que indica placa entre el nacimiento de la arteria subclavia izquierda y carótida izquierda.

Se tuvo la opinión de cirujanos vasculares que recomiendan terapia antiagregante plaquetaria, heparina y posteriormente iniciar anticoagulación oral, previa toma de exámenes para estu-



**Figura 3.** Resonancia magnética de cerebro: infarto del lóbulo frontal izquierdo en la región del opérculo con compromiso del segmento anterior de la región insular.

la escala de coma de Glasgow, con pares craneanos indemnes (isocórico, con reflejos pupilares conservados, oculomotilidad extrínseca normal y facies simétrica), motricidad y sensibilidad normales, reflejos plantares indiferentes, sin signos de irritación meníngea, con reflejos osteotendíneos presentes y simétricos. El examen del fondo de ojo fue normal.

Se planteó diagnóstico de comicialidad, cefalea continúa en observación, sospecha de un síndrome de hipertensión endocraneal y lesión frontotemporal izquierda en estudio.

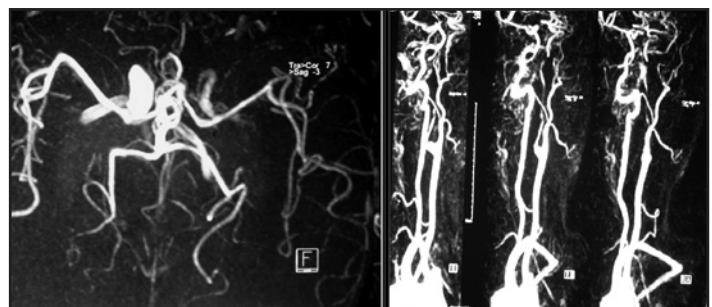
Se solicitaron nuevos estudios imagenológicos y se requirió a la familia el TAC del año 1991, que fue re evaluado y confirmado como normal.

La imagenología arrojó los siguientes resultados:

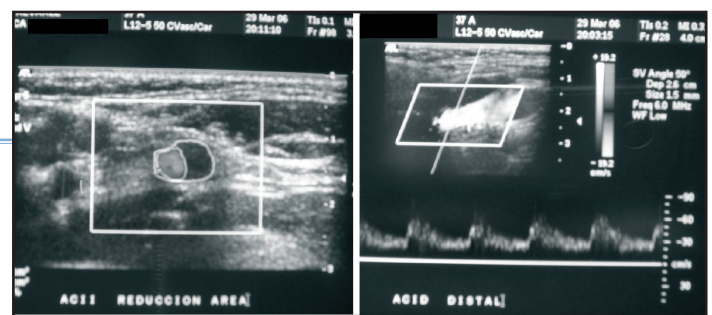
- RX tórax en proyecciones antero posterior y lateral normal.
- Resonancia magnética del encéfalo (Figura 3) fue compatible con un infarto cerebral del lóbulo frontal izquierdo. La angio resonancia magnética (Figura 4) demostró el estrechamiento arterial y la disminución del flujo distal a la lesión.

La ecodoppler carotídea (Figura 5) demostró disección de la arteria carótida interna izquierda, con

**Figura 4.** Angio resonancia: la arteria carótida interna izquierda mostró estrechamiento y disminución de su calibre distal.

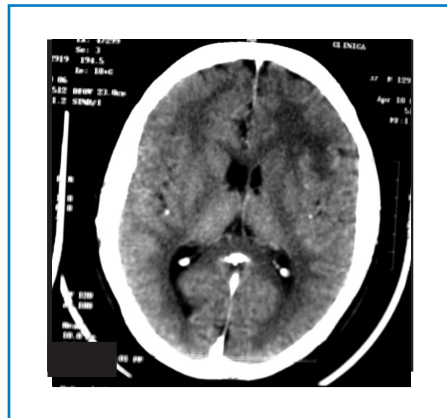


**Figura 5.** Eco tomografía carotídea: compatible con disección de la arteria carótida interna izquierda, con falsa trombosis del lumen. Aumento de la resistencia del sistema carotídeo izquierdo, con alta sospecha de oclusión total hacia distal.





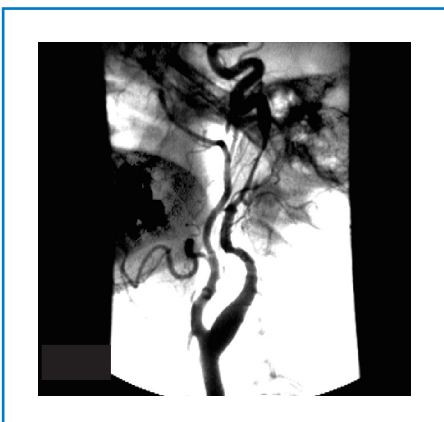
**Figura 6.**  
TAC cerebral  
de control:  
hipodensidad  
residual sub-  
cortical frontal  
izquierda.



dio de trombofilia. El paciente tuvo una rápida regresión de la sintomatología hasta no referir cefalea, y desaparecer la focalidad neurológica. El 31 de marzo de 2006 fue dado de alta con tratamiento anticoagulante oral con acenocumarol. Sus controles posteriores incluyeron niveles plasmáticos de ácido valproico, TAC cerebral (Figura 6) y RNM encefálica. Los resultados de las pruebas descartaron trombofilia.

• CASO 3

**Figura 7.** Angio-  
grafía carotídea:  
signo de la cuerda  
en segmento ex-  
tracraniano de la  
arteria carótida  
interna derecha.  
Nótese el flujo  
filiforme.



Paciente de 44 años, comerciante, con cuadro de cefalea inicial fronto orbitaria derecha intensa, de una semana de evolución seguida el 4 de marzo de 2004 de compromiso transitorio de la conciencia y déficit motor izquierdo hasta la plejía braquio crural seguida de regresión parcial.

Su examen físico general fue normal. Con tensión arterial de 170/94 mm., de Hg., pulso de 75 latidos por minuto, temperatura 37,2°

celsius y frecuencia respiratoria de 16 ciclos por minuto.

En el examen neurológico se describía vigil, con lenguaje fluido, orientado, anisocoria por miosis derecha, hemiparesia facio braquio crural izquierda que vence la gravedad, reflejos osteotendíneos simétricos, reflejos plantares superficiales flexores, sin signos meníngeos.

La TAC cerebral sin contraste del 4 de marzo de 2004 fue interpretada normal.

Se planteó como diagnóstico de ingreso un accidente vascular encefálico oclusivo silviano derecho de naturaleza embólica.

Posteriormente se realizaron los siguientes exámenes:

- RMN cerebral que mostró un área de isquemia en el territorio anterior de la arteria cerebral media derecha. En la fase

vascular se observó detención del flujo a nivel de arteria silviana.

- Eco cardiografía que concluyó una insuficiencia aórtica leve a moderada.
- Ecodoppler carotídeo indicó una estenosis carotídea crítica 90-95% con aumento de la resistencia de arteria carótida interna derecha.
- La angiografía arterial carotídea derecha (Figura 7) mostró el signo de la cuerda en su segmento extracraniano, con flujo filiforme. En las arterias vertebrales se aprecia hipoplasia a derecha y la izquierda arrosariada.
- Sus exámenes de laboratorio estaban todos en rango normal.

Se inició terapia con ácido acetilsalicílico 500 mg., 1 comprimido al día. El 16 de marzo de 2004 se cambia a clopidogrel, 1 comprimido al día. El 19 de marzo de 2004 parte anticoagulación con heparina, luego continua con esquema de acenocumarol.

Fue dado de alta en buenas condiciones y sin déficit neurológico.

Egresó con los diagnósticos de enfermedad cerebrovascular oclusiva silviana derecha, diseción de la arteria carótida interna extraneana, displasia fibromuscular.

En su control ambulatorio el paciente evolucionó con epilepsia secundaria que se controla con 300 mg., de fenitofina sódica al día.

## • DISCUSIÓN

De los tres pacientes estudiados, dos presentaron como síntoma previo a su déficit neurológico, cefalea de tres (caso 2) y siete días (caso 3) de evolución. Sólo el caso 1 debuta inicialmente con manifestaciones de isquemia y sin dolor. Esta observación ha sido descrita en la literatura, la que señala que suele existir un intervalo de tiempo entre las manifestaciones locales (dolor de cabeza o cervical) y las manifestaciones de isquemia.

En ninguno de nuestros pacientes la dissección tuvo un factor traumático o infeccioso; siendo todas espontáneas.

Respecto a la hipótesis diagnóstica inicial en los casos 1 y 3 se planteó una enfermedad cerebral oclusiva embólica; y, en el caso 2 un posible síndrome de hipertensión endocraneana en un paciente epiléptico con una lesión frontal izquierda.

La literatura señala que en un 15% de los casos se presenta inicialmente el cuadro como una isquemia, lo que se produjo en el primer caso; y que, entre un 50 y 70% el debut es un cuadro doloroso cervical y de cefalea. Lo que sucedió en el caso 2 y 3.

Una vez realizados los estudios imagenológicos se demostró dissección carotídea extracraneana en los tres casos. Esto concuerda con la mayor frecuencia de dissecciones a este nivel que señala la literatura. Las dissecciones intracraneanas son menos frecuentes y su presentación suele ser como un accidente vascular isquémico masivo y a veces una hemorragia subaracnoidea.

Se ha descrito el síndrome de Claude Bernard Horner en un 20% las dissecciones carotídeas extracraneanas, siendo observado sólo en el caso 3.

La literatura describe hasta un 10% de crisis isquémicas transitorias; sin embargo en nuestros pacientes no hubo antecedentes previos de que ello ocurriera.

En relación al estudio de los pacientes en el caso 1 y 2 la TAC cerebral demostró el área de isquemia; en el caso 3 fue normal. La ecodoppler fue de gran utilidad demostrando en los tres pacientes la lesión arterial. La angiografía carotídea se realizó en el caso 1 y 3, corroborando estenosis carotídea. En el caso 2 y 3 la resonancia nuclear magnética fue valiosa para demostrar zona de infarto localizado y reducción del lumen y flujo arterial.

La literatura señala como ventajoso el estudio ecodoppler carotídeo por cuanto permite confirmar el diagnóstico de dissección extracraneana mostrando la estenosis u oclusión. Además es un examen no invasivo. Por otra parte si además se

cuenta con doppler transcraneano, este permite determinar la repercusión hemodinámica que tiene la dissección.

La arteriografía cerebral era antes el método diagnóstico preferente, pero presentaba falsos negativos en caso de dissección subadventicial. Tiene la desventaja de su invasividad y complicaciones. En cuanto a la resonancia nuclear magnética, asociada a ecodoppler, permite evitar la arteriografía convencional. Visualiza el hematoma de la pared y la disminución del lumen arterial. Es atraumática, por lo que se prefiere cada vez más en el diagnóstico de dissección arterial cérvicoencefálica. Muestra la ausencia o la reducción del flujo arterial y permite precisar la topografía lesional. De esto dan prueba dos de nuestros casos.

Respecto al tratamiento todos nuestros pacientes se manejaron inicialmente con antiagregantes plaquetarios y posteriormente con heparina para quedar finalmente con terapia anticoagulante oral de mantención. En dissecciones extracraneanas de menos de un mes se recomienda tratamiento antitrombótico; sin embargo, no hay estudios que avalen el beneficio del tratamiento anticoagulante en fase aguda. El uso de heparina es bien tolerado y no hay evidencia que incremente el hematoma parietal. No previene el 100% de accidentes isquémicos y no es claro influya la recanalización arterial. La heparina tiene contraindicación en el infarto masivo y cuando hay hemorragia subaracnoidea o intracerebral.

En las dissecciones de arterias intracraneanas esta contraindicado el uso de heparina. El tratamiento es sintomático y los antiagregantes plaquetarios se usan después de la fase aguda.

La evolución en nuestros pacientes ha sido favorable en cuanto a su recuperación neurológica.

La mayoría de las veces las estenosis y oclusiones de las arterias cérvicoencefálicas regresan espontáneamente y la normalización de la pared puede acontecer hasta en seis meses. Lo que ocurre en un 90% de las estenosis y un 62% de las oclusiones.

El riesgo de recidiva a un año es menor a un 1%; y, si es mayor se debe sospechar una enfermedad que favorezca la dissección (síndrome de Marfan, síndrome de Ehlers-Danlos, o displasia fibromuscular) o una forma familiar (3% de los casos). El caso 3 mostró elementos de displasia fibromuscular, por lo cual es recomendable su estricto seguimiento.

Respecto al tratamiento quirúrgico, no se practicó en nuestros pacientes. Sin embargo, se ha recomendado junto al endovascular en pacientes

que a pesar de un buen tratamiento anticoagulante siguen con episodios isquémicos a repetición, aneurisma disecante expansivo y hemorragia subaracnoidea.

#### • CONCLUSIONES

Nuestros casos de disección carotídea extracraneal tuvieron un comportamiento benigno, que concuerda con lo reportado en la literatura.

La cefalea y cervicalgia fue un síntoma destacado en el curso inicial de la disección arterial carotídea.

El cuadro de isquemia cerebral estuvo presente en todos nuestros pacientes.

El diagnóstico habitualmente es tardío y se refrenda con la imagenología.

El tratamiento médico con antiagregantes plaquetarios y anticoagulación es la terapéutica de elección. Ninguno de nuestros pacientes requirió manejo quirúrgico.

#### CORRESPONDENCIA AUTOR

Raúl Carrasco Riveros  
Departamento de Ciencias Médicas. Campus Área  
Clínica. Universidad de Antofagasta.  
Avda. Argentina 2000. Antofagasta. Chile.  
racarrasco@uantof.cl

#### • REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Wouter I. Schievink, M.D. Spontaneous dissection of the carotid and vertebral arteries. *N. Engl. J. Med.*, Vol.

344, No.12 March 22, 2001.

2. V Biousse, B Guillon, C H Stone. *Dissections des artères*

*cervicoencéphaliques. Encyclopédie Médico-Chirurgicale. Neurologie.* 2005.

3. David Zohrabian, MD. Dissection, Carotid Artery. *Article eMedicine.* 15 Nov. 2006. <http://www.emedicine.com/emerg/topic82.htm>

## REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA Y PRESENTACIÓN DE UN CASO CLÍNICO

# Bisfosfonatos y su Relación con Osteonecrosis de los Maxilares

### Bisphosphonates and its Relation with Osteonecrosis of the Jaws

Prof. Dr. Claudio Melej G.<sup>1</sup>, Dr. Marcelo Ulloa C.<sup>2</sup>, Prof. Dr. Víctor Tirreau T.<sup>3</sup>,  
Dra. Lía González J.<sup>2</sup>, Dra. Sandra Gallardo C.<sup>2</sup>

#### INTRODUCCIÓN

En el año 2003, algunos dentistas y médicos comenzaron a expresar cierta inquietud por la aparición de lesiones en los maxilares de pacientes tratados por Mieloma múltiple y metástasis de cáncer de mama. Estos clínicos sospecharon de la relación entre ciertos quimioterápicos y estas lesiones, las que afectaban al hueso de los maxilares y que se externalizaban en la mucosa a través de una fístula, correspondiendo histológicamente a una necrosis ósea.

El Dr. Wang y col., de la Universidad de California en San Francisco, publicó ese mismo año, en el *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, un reporte de 3 casos clínicos donde asocia el uso de quimioterápicos con osteonecrosis de los maxilares en pacientes tratados por metástasis de cáncer de mama. Estos tres pacientes estaban tomando una serie de medicamentos, entre los cuales destacaban citostáticos, corticoides y Bisfosfonatos intravenosos. El Dr. Wang y su equipo descartaron que la necrosis fuese parte de una metástasis del cáncer primario, así también, de origen infeccioso. Además supuso que no existía relación entre el uso de Bisfosfonatos y la osteonecrosis, debido a que no logró establecer esta asociación en reportes previos.

Paralelamente, el Dr. R. Marx de la Universidad de Miami, en Florida, relacionaba a los Bisfosfonatos con la etiología de esta necrosis avascular en un reporte de 36 casos clínicos con tres distintas patologías: hipercalcemia por mieloma múltiple, hipercalcemia por metástasis de cáncer de mama y osteoporosis, donde lo único en común que presentaban todos los participantes del estudio fue el uso de Bisfosfonatos endovenoso.

El Dr. Marx enfatizó que los Bisfosfonatos relacionados con la aparición de osteonecrosis eran aquellos que contenían Nitrógeno y que no eran metabolizados por el organismo. Adicionalmente planteó el desafío que esta situación representaba para tres profesionales de la salud: médico oncólogo, maxilofacial y cirujano dentista, así como la responsabilidad en el diagnóstico y tratamiento de esta patología.

A partir de ese momento se comenzaron a publicar una serie de artículos científicos en diversas revistas de primera línea, centrando su atención en estos medicamentos y su efecto sobre los maxilares.

El propósito del presente trabajo es profundizar este tema a través de una revisión bibliográfica y presentación de un caso, con el objetivo de aportar información de carácter científico a los profesionales de la salud, respecto a una problemática aún extensamente ignorada.

**Palabras clave:** bisfosfonatos, osteonecrosis, quimioterápicos.

#### INTRODUCTION

In 2003, some dentists and medical doctors began to express certain concern for the appearing of lesions in the patients maxillas treated for multiple myeloma and mamarial cancer metastasis. They suspected of certain chemotherapies and these lesions, which affected the maxilla bones externalized in the mucous membrane in the form of a fistula histologically corresponding to an osteonecrosis.

Dr. Wang and colleague from the University of California in San Francisco published in the same year, in the *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, a report of three clinical cases in which the use of chemotherapics in patients with maxillo osteonecrosis treated for mamarial cancer methasthesis is associated. All three patients were taking a number of medicines among which citostatic, corticoids and intravenous Bisphosphonates were the most. Dr. Wang and team disregarded that necrosis was part of primary cancer metastasis and also of infectious origin. Besides he supposed there was no association between the use of Bisphosphonate and the osteonecrosis because he could not find this causality in previous reports.

At the same time Doctor R. Marx, from the University of Miami in Florida, related the Bisphosphonate with the

1. Cirujano Dentista Especialista en Periodoncia e Implantes. Prof. Asistente Cátedra de Periodoncia, Facultad de Medicina y Odontología de la Universidad de Antofagasta.

2. Cirujano Dentista, Ayudante Cátedra de Periodoncia, Facultad de Medicina y Odontología de la Universidad de Antofagasta.

3. Cirujano y Traumatólogo Máxilo-Facial. Prof. Departamento de Cirugía y Traumatología Máxilo-Facial de la Facultad de Odontología de la Universidad de Chile.

Facultad de Medicina y Odontología de la Universidad de Antofagasta.

*etiology of this vascular necrosis in a report of 36 clinical cases with three different pathologies: hypercalcemia by multiple myeloma, hypercalcemia by mammary cancer metastasis and osteoporosis, in which the only thing in common that all of the survey participants presented was the use of endovenous Bisphosphonate. Dr. Marx emphasized that the Bisphosphonate related to the appearing of osteonecrosis were those with Nitrogen as a component and that were not metabolized by the body system. Additionally he stated the challenge this situation meant to three professionals from the health area: an oncology M.D, a maxillofacial M.D and a Dentist, as well as the responsibility in the diagnosis and treatment of this pathology.*

*From that moment, a number of scientific articles focussed attention in those medicines and their effects on maxilla and they were published in various top line magazines.*

*The purpose of the present survey is to go deeper in this issue by means of a bibliographic revision and the presentation of one case, with the objective of providing scientific information to the health professional area in relation with an extensively ignored problem.*

**Key words: bisphosphonates, osteonecrosis, chemotherapics.**

### • BISFOSFONATOS

Los Bisfosfonatos (BFN) son drogas ampliamente usadas en el mundo para el tratamiento de múltiples enfermedades que afectan al tejido óseo. El año 2003, el Alendronato, un medicamento del grupo de los Bisfosfonatos, fue ranquiado por la empresa farmacéutica como número 19 entre las drogas más vendidas, con 17 millones de prescripciones, y el Risidronato, número 72, con 6 millones<sup>(1)</sup>. Este dato, como se expondrá más adelante, adquiere relevancia debido a las posibles complicaciones óseas de los maxilares que los pacientes pudieran desarrollar con este tipo de fármacos.

Los Bisfosfonatos corresponden a un grupo de medicamentos que en su fórmula química poseen un análogo del pirofosfato, un producto normal del metabolismo humano presente en el suero y la orina, con propiedades quelantes del calcio<sup>(2)</sup>. Son análogos del pirofosfato porque en su estructura incluyen un átomo de carbono unido a dos átomos de fósforo, dejando dos enlaces disponibles para unirse a otros radicales (R1 y R2), a diferencia del pirofosfato que sólo cuenta con un átomo de oxígeno unido a dos átomos de fósforo.

Básicamente, los Bisfosfonatos actúan en el metabolismo óseo debido a su afinidad con los cristales de hidroxiapatita (propiedad que comparten con el pirofosfato) lo cual explicaría la especificidad farmacológica de estos compuestos a los tejidos mineralizados, en especial al tejido óseo. Si bien, actúan inhibiendo su reabsorción, su mecanismo específico de acción aún no se ha dilucidado del todo<sup>(3)</sup>.

### • MECANISMO DE ACCIÓN DE LOS BISFOSFONATOS FARMACODINAMIA

Clásicamente, los Bisfosfonatos son usados para inhibir la reabsorción ósea, por lo que no sorprende que la mayoría de la literatura relacionada con los Bisfosfonatos se focalice en sus efectos sobre el osteoclasto.

La acción de los Bisfosfonatos puede ser considerada a tres niveles: tisular, celular y molecular.

#### A NIVEL TISULAR

La acción de los Bisfosfonatos activos parece ser similar entre ellos, produciendo una reducción de la remodelación del tejido óseo. Esto se evidencia por una disminución de la reabsorción y en menor proporción, de la formación del hueso, según lo determinado por marcadores bioquímicos, reduciéndose los parámetros de pérdida, tales como la extensión del área reabsorbida y la profundidad de la erosión ósea medida en la superficie<sup>(4)</sup>.

Cuando se produce el proceso de remodelación del tejido óseo, se inicia una actividad asociada entre osteoclastos y osteoblastos que trabajan en conjunto, dejando un balance neutro entre la pérdida y síntesis de hueso. Durante la remodelación, hay una activación de osteoclastos, los cuales reabsorben la superficie, para que luego se inicie la participación de los osteoblastos, quienes forman la matriz ósea que se mineralizará al cabo de 2 a 3 semanas (mineralización primaria).

Otra acción importante de los Bisfosfonatos en

este proceso, es que al disminuir el remodelado óseo, permiten que el hueso madure en el tiempo. Esto se producirá entre el 4° y 6° mes, con un aumento relativamente rápido en la masa ósea y una reducción en el remodelado. Así el hueso recién formado tendrá menos ocasión de sufrir remodelado y, por lo tanto, tendrá más tiempo para terminar su mineralización. Se ha demostrado que el 70% de la mineralización del hueso recién formado ocurre dentro de las primeras semanas, pero el enriquecimiento mineral continúa durante mucho tiempo. En consecuencia, cuanto “más viejo” el hueso tendrá un contenido mineral más alto. En resumen, a nivel de tejido óseo, todos los Bisfosfonatos activos disminuyen la tasa de recambio, dando un balance final positivo, permitiendo de esta forma que el hueso se mineralice en el tiempo<sup>(5)</sup>.

#### A NIVEL CELULAR

Hay acuerdo general que todos los Bisfosfonatos actúan sobre el osteoclasto. Los Bisfosfonatos podrían reducir la acción de los osteoclastos a través de: a) inhibición del reclutamiento de osteoclastos en superficie; b) inhibición de los osteoclastos en superficie; c) disminución de la vida media de los osteoclastos y d) reducción de la tasa de disolución del hueso y/o alterando la vía de mineralización. Los tres primeros efectos se deberían a una acción directa sobre los osteoclastos, mientras que la cuarta sería por acción indirecta sobre los moduladores de los osteoclastos.

##### a) Inhibición de reclutamiento de osteoclastos en superficie

In vitro, los Bisfosfonatos inhiben la diferenciación de los osteoclastos desde la médula<sup>(6)</sup>. Experimentos en ratones han demostrado que el Alendronato inhibe al 1,25(OH)2D3 (vitamina D3) la cual, posee un efecto inductor de la osteoclastogénesis. Los Bisfosfonatos han demostrado que son sumamente efectivos en la etapa de la osteoclastogénesis previa a la fusión de los precursores de osteoclastos unicelulares a la forma multicelular. Además, los Bisfosfonatos son poderosos inhibidores de la proliferación de macrófagos (células del mismo linaje que los osteoclastos). Sin embargo, la evidencia sugiere que éste no es el principal, o al menos, no el único modo de acción de los Bisfosfonatos In Vivo. Tras la administración de Bisfosfonatos, el número de osteoclastos multicelulares en la superficie

ósea aumenta, sin embargo estos se encuentran inactivos. Pero administrados en forma crónica, el número de osteoclastos disminuye de manera significativa. La causa del incremento inicial de células se desconoce, pero se sugiere que se debería a una acción refleja de homeostasis para compensar la disminución de la función que los osteoclastos experimentan al inicio del tratamiento. Hoy se sabe que el reclutamiento de osteoclastos puede ser directo o indirecto, ya que es aceptado que células del linaje de los osteoblastos también controlan la producción y actividad de osteoclastos bajo condiciones fisiológicas y patológicas. Sin embargo, no está del todo claro como se ve alterada esta vía de estimulación<sup>(7)</sup>.

##### b) Inhibición de la actividad de los osteoclastos en la superficie ósea

La inhibición de la actividad de los osteoclastos en la superficie ósea está fuertemente sustentada, en parte, por el mecanismo de acción que presentan algunos Bisfosfonatos, ya que los osteoclastos han mostrado cambios en su morfología tanto en estudios in Vitro como in Vivo<sup>(8)</sup>. Estos cambios se observan a nivel del citoesqueleto, especialmente afectando a la actina, y al “borde fruncido” (que corresponde a profundos plegamientos y a bolsas de la membrana plasmática) característico de los osteoclastos activos<sup>(8-11)</sup>. Esto se basa en que bajo ciertas condiciones, los Bisfosfonatos pueden entrar en las células del linaje de los macrófagos y en especial en los osteoclastos (evidenciado por el uso de Alendronato radiactivo)<sup>(12)</sup>. Además, se sabe que tras la administración de Alendronato, éste se concentra en grandes cantidades en los espacios de reabsorción, lo que facilitaría la fagocitosis natural por parte de estas células (explicando, en parte, la selectividad de estos medicamentos hacia los osteoclastos)<sup>(10)</sup>.

##### c) Disminución de la vida media de los osteoclastos

La disminución de la vida media de los osteoclastos se ha evidenciado tras el uso de Risedronato, por una inducción a su apoptosis. Este mecanismo se ha propuesto como parte de la acción general de los Bisfosfonatos<sup>(13)</sup>. Aunque se sabe que hay cambios en la morfología celular tanto a microscopía óptica y electrónica, no está bien dilucidado si se debe a estos cambios morfológicos o a otro tipo de alteración que afecta el ciclo celular.

#### d) Alteración de la porción mineral del tejido óseo

Los efectos físicos de los Bisfosfonatos sobre la disolución del componente mineral del tejido óseo fue una de las primeras hipótesis planteadas como mecanismo de acción. Al igual que los pirofosfatos, se pensó que estos fármacos podrían afectar el proceso de disolución ósea. Los estudios más recientes han demostrado que las bajas concentraciones en las que se administraban los Bisfosfonatos no serían suficientes para producir este efecto farmacológico, ni siquiera aquellos más potentes de última generación.

Hoy se sabe que el efecto farmacológico de los Bisfosfonatos se debe a su acción sobre las células del linaje de osteoclastos y no sobre el componente mineral del tejido óseo<sup>(14)</sup>.

En resumen, los efectos de los Bisfosfonatos a nivel celular se deben a la inhibición directa o indirecta sobre el osteoclasto, ya sea en su reclutamiento, en su actividad o en su vida media. También, indirectamente por acción sobre las vías de estimulación, donde participan células osteoblásticas como promotoras de la formación de osteoclastos.

#### A NIVEL MOLECULAR

No es objetivo de esta revisión explicar en forma detallada las complejas teorías moleculares de acción de los Bisfosfonatos. Sólo se hará una reseña de las probables vías metabólicas alteradas por acción de estos medicamentos.

Los eventos que explican la inactivación o disminución de la formación de osteoclastos tras la exposición directa o indirecta a Bisfosfonatos aún no han sido dilucidados del todo. Hay teorías que apoyan la posibilidad de la presencia de receptores de membrana en la superficie de las células del linaje de osteoclastos<sup>(15)</sup>, como otras que suponen la incorporación de los Bisfosfonatos al interior de la célula por el proceso de pinocitosis<sup>(16)</sup>.

A este nivel, algunos estudios sugieren que los Bisfosfonatos nitrogenados intervendrían en la vía de biosíntesis del Mavelonato<sup>(17)</sup>. También reducirían la síntesis de Farsenil difosfato y del Geranilgeranil difosfato, que son sustratos esenciales para la pregnilación de proteínas de la familia Rab, Rac, Ras y Rho, que a su vez son importantes vías de señalización en la migración endotelial.<sup>(17)</sup>

Otros estudios han demostrado que el Tiludronato, pero no otros Bisfosfonatos, inhibiría la ATPasa vacuolar; mientras otros

inhibirían la síntesis de Escualeno (vía de síntesis del colesterol)<sup>(18)</sup> y todos los Bisfosfonatos probados actúan inhibiendo a la proteína tirosin- fosfatasa<sup>(8)</sup>. Sin embargo, aún queda por establecer la relación de los distintos Bisfosfonatos y sus efectos in Vivo. Otros efectos en las bases moleculares de la acción de los Bisfosfonatos podrían dilucidarse a partir de la identificación de otras moléculas, tales como receptores de membrana, de canales, de enzimas o de los mediadores de transducción de señal, para quienes se sabe, hay interacción directa con los Bisfosfonatos a concentraciones farmacológicas.

#### •FARMACOCINÉTICA DE LOS BISFOSFONATOS

Los Bisfosfonatos de administración oral tienen una absorción similar, que fluctúa entre un 1% a un 5% del medicamento. Los de vía endovenosa alcanzan su máxima concentración plasmática al término de la infusión. Un 50% de la dosis absorbida es captada específicamente por el tejido óseo, mientras el resto es eliminado por el riñón sin ser metabolizado.

Gran parte del medicamento se asocia al tejido óseo en las zonas de activa remodelación, lo cual explica su gran acumulación en los maxilares. Entre la captación selectiva y la rápida tasa de depuramiento, los Bisfosfonatos tienen una vida media corta en la circulación que es entre 4 a 6 horas y tienen una exposición muy limitada en los tejidos que no son diana.

Los Bisfosfonatos son captados por la hidroxapatita del tejido óseo donde quedan almacenados por un periodo de hasta 10 años<sup>(19)</sup>, sin embargo estos agentes son farmacológicamente activos sólo cuando se liberan del hueso durante los procesos de remodelación.

#### •REACCIONES ADVERSAS DE LOS BISFOSFONATOS

Los Bisfosfonatos de administración oral presentan altos perfiles generales de seguridad. Las investigaciones han reportado como posible, probable o claramente relacionadas con el medicamento las siguientes reacciones adversas gastrointestinales: dolor abdominal, dispepsia, úlcera esofágica, disfagia y distensión abdominal. Además se ha reportado dolor musculoesquelético, estreñimiento, diarrea, flatulencia, cefalea y raros casos de erupción cutánea y eritema.

La frecuencia de reacciones adversas observadas con los Bisfosfonatos de administración endovenosa se presentan a lo largo de tratamientos crónicos. Las reacciones adversas a estos medicamentos son generalmente leves, transitorias y semejantes a las registradas con Bisfosfonatos de vía oral. Cabe esperar que ocurran esas reacciones en aproximadamente un tercio de los pacientes que reciben estas drogas. La administración intravenosa se ha asociado comúnmente a un síndrome seudogripal en cerca del 9% de los pacientes, con manifestaciones de dolor óseo, fiebre, fatiga y temblores. En algunas ocasiones se han registrado casos de artralgia y mialgia en alrededor del 3% del total de pacientes en tratamientos con Bisfosfonatos.

La reducción de la excreción renal de calcio suele acompañarse de un descenso de la concentración del fosfato sérico en alrededor del 20% de pacientes, que es asintomático y no requiere tratamiento. El calcio sérico puede descender a concentraciones hipocalcémicas asintomáticas en cerca del 3% de los pacientes.

Se han registrado reacciones gastrointestinales como náuseas y vómitos tras la infusión. En ocasiones también se han observado reacciones locales en el sitio de infusión, como enrojecimiento, aumento de volumen o dolor en menos del 1% de los pacientes.

Se registraron casos de anorexia en el 1.5% de los pacientes tratados y también se han observado unos pocos casos de exantema o prurito (inferior al 1%).

A semejanza de lo que ocurre con Bisfosfonatos vía oral, se han reportado casos de conjuntivitis en un porcentaje aproximado al 1%.

Ha habido informes de insuficiencia de la función renal; no obstante, en esta población de pacientes enfermos pueden haber influido otros factores de riesgo.

#### • OSTEONECROSIS DE LOS MAXILARES

La Osteonecrosis (necrosis avascular, necrosis aséptica o necrosis isquémica ósea) corresponde a una patología producida por la interrupción parcial o total de la perfusión sanguínea del tejido óseo, con su consecuente necrosis aséptica. La Osteonecrosis es la muerte de las células del tejido óseo, ya que éstas dejan de recibir el suministro de oxígeno y nutrientes necesarios para su normal metabolismo.

El origen de una osteonecrosis en los maxilares puede deberse a diversas etiologías, como

por ejemplo: traumatismo, radioterapia, osteomielitis, infección por virus Herpes zoster, infecciones por VIH<sup>(20)</sup>, micosis, inducida por quimioterapia, anemia drepanocítica o como complicación de alguna patología como la osteopetrosis, fibrodiasplasia, enfermedad de Gaucher, hiperlipidemia, arterioesclerosis y lupus eritematoso sistémico.

La relación entre la osteonecrosis y quimioterápicos no es nueva. Hay casos reportados de pacientes que desarrollaron lesiones a partir del uso de corticoesteroides, complicación relativamente frecuente de la corticoterapia, pero más asociada a lesiones de fémur y cintura escapular y no a lesiones de los maxilares. También existe una importante relación entre osteonecrosis y el contacto con sustancias fosforadas, siendo este fenómeno descrito en la literatura como “maxilares fosforados” (del inglés Fossy Jaws)<sup>(21)</sup>.

Los “maxilares fosforados” fueron descritos a mediados del siglo XIX en personas que trabajaban en la confección de palos de fósforos, municiones de guerra y de fuegos artificiales. Lorinser fue el primero en reportar casos de osteonecrosis de los maxilares en el año 1845. Debido a su fuerte relación con complicaciones tales como septicemia y meningitis y, por no estar aún disponible la terapia antibiótica, su mortalidad alcanzaba el 20% del total de casos de osteonecrosis<sup>(22)</sup>.

La asociación entre los compuestos fosforados y las lesiones de los maxilares fue atribuida a aquellos denominados fósforos blancos<sup>(20)</sup>, los cuales son metabólicamente activos, no así los llamados fósforos rojos, aunque se desconoce la real causa de esta asociación.

La vinculación de los Bisfosfonatos y osteonecrosis de los maxilares fue planteada por primera vez en el año 2003<sup>(23,24)</sup> en pacientes tratados por mieloma múltiple, osteoporosis e hipercalcemia maligna (producto de metástasis ósea de cáncer de mamas, próstata y pulmón, entre otros). Todos ellos presentaban lesiones muy similares a las observadas en una osteorradionecrosis u osteomielitis esclerosante<sup>(25)</sup>, siendo incluso su presentación radiográfica compatible con esta última patología. Sin embargo, el único factor en común correspondía al uso de Bisfosfonatos. Su caracterización semiológica correspondía a la de una lesión ósea cuyo tejido gingival circundante se observa alterado, con evidentes signos de inflamación, aumento de volumen, presencia de una o más fístulas activas, con un exudado hemopurulento,



dolor (espontáneo o provocado). Dependiendo de su ubicación y extensión podría existir compromiso funcional, alteración sensitiva (paresia), halitosis, abscesos a repetición, llegando incluso a provocar en el maxilar una comunicación oroantral.

Los Bisfosfonatos mayormente asociados con esta lesión son los administrados por vía parenteral del grupo de los aminobisfosfonatos, que se caracterizan por no ser metabolizables y presentar una gran potencia de acción. Esto no excluye a otros tipos de Bisfosfonatos, ya que hay casos reportados de pacientes que han presentado osteonecrosis mientras están siendo tratados por vía oral, como por ejemplo con Alendronato empleado en el tratamiento de la osteoporosis (Ruggiero 2004)<sup>(26)</sup>.

Debido a consideraciones éticas, no es factible la realización de estudios clínicos prospectivos controlados y randomizados, con el propósito de probar la relación causal entre el uso de Bisfosfonatos y la necrosis avascular de los maxilares. No obstante lo anterior, el Pamidronato, el Zoledronato y en menor proporción el Alendronato, han mostrado una correlación directa con esta patología, correlación que, bajo la perspectiva científica, no debería ser ignorada.

Dos han sido las teorías propuestas que explicarían el mecanismo de acción por el cual se generaría esta complicación denominada osteonecrosis avascular.

La primera de ellas, sugiere que la lesión sería causada por el cese de la remodelación y recambio óseo, debido al efecto inhibitorio de los Bisfosfonatos sobre los osteoclastos. Así también, los maxilares presentan un gran aporte sanguíneo, además de una alta tasa de remodelación y recambio debido a su actividad metabólica (4 a 5 veces) y a la presencia de las piezas dentarias, generándose fenómenos funcionales y biomecánicos de adaptación. Por lo tanto, como consecuencia de un mayor aporte vascular y actividad de remodelación, los Bisfosfonatos se concentrarían en mayores proporciones en el territorio óseo maxilofacial. Si a esto se agrega la posibilidad de enfermedades crónicas que afectan a los tejidos duros y blandos de la cavidad oral y a la delgada mucosa de recubrimiento óseo, se asocian condiciones desfavorables únicas o exclusivas en este territorio. En conclusión, la osteonecrosis de los maxilares podría ser una consecuencia directa de la acción de los Bisfosfonatos sobre la remodelación y proceso

de reparación ósea, en asociación a factores de riesgo local como son la enfermedad periodontal, caries penetrantes, lesiones apicales y presencia de placa bacteriana entre otros<sup>(27)</sup>.

La segunda teoría se sustenta en experimentos que demuestran que el Pamidronato y Zoledronato alteran la neoangiogénesis de capilares<sup>(25)</sup>. Es así como diversos estudios han señalado que estos Bisfosfonatos, en dosis terapéuticas, inhiben la angiogénesis y la producción del factor de crecimiento endotelial vascular, además de disminuir la formación de capilares. Todas éstas, propiedades favorables en el tratamiento paliativo de enfermedades óseas malignas<sup>(28)</sup>. Estudios relacionados con el Ácido Zoledrónico (Zometa®) respaldan (tanto *in Vitro*, como *in Vivo*) su acción sobre la proliferación de células endoteliales humanas, inhibiendo el factor de crecimiento básico de fibroblastos y sobre la modulación de la adhesión y migración de células endoteliales<sup>(28)</sup>. Así, esta teoría explica como los Bisfosfonatos que presentan más potencia terapéutica, inhibirían la proliferación de las células endoteliales en los maxilares, generando una reducción del flujo sanguíneo y, en consecuencia, propiciando las condiciones para la génesis de una necrosis ósea avascular. Si bien, la teoría de la antiangiogénesis resulta plausible para explicar la osteonecrosis avascular, algunos estudios realizados con otras drogas con mayor potencia antiangiogénica (ej. Talidomida, Alfa-2<sup>a</sup> interferón y Angiostatina) no han logrado demostrar la producción de lesiones similares en los maxilares o territorio maxilofacial<sup>(27)</sup>.

#### • ANTECEDENTES MÓRBIDOS

Los casos expuestos en las publicaciones que relacionan estos fármacos con osteonecrosis avascular, presentaban diversas patologías por las cuales eran tratados con Bisfosfonatos. Entre éstas, el mieloma múltiple fue la principal, seguido por el cáncer de próstata, mama y osteoporosis. En todos ellos, se descartó que la causa de la lesión ósea tuviese su origen en la patología de base<sup>(24)</sup>.

Si bien, debido a las complejidades terapéuticas de las neoplasias, estos pacientes frecuentemente son objeto de polifarmacia, la descripción de casos de osteonecrosis avascular de los maxilares como complicación en pacientes con osteoporosis tratados con Bisfosfonatos, como único esquema farmacológico, ayudan a sustentar la hipótesis que establece la relación causal

con esta complicación ósea.

#### • ANTECEDENTES DENTALES ASOCIADOS AL INICIO DE LA OSTEONECROSIS AVASCULAR DE LOS MAXILARES

Según la bibliografía revisada en este trabajo, la mayor prevalencia de osteonecrosis en pacientes bajo tratamiento con Bisfosfonatos se debe a procedimientos dentales, principalmente post exodoncia. Sin embargo, un porcentaje no menor presentó la lesión en forma espontánea; también la lesión ha sido asociada con personas que presentaban enfermedad periodontal, traumatismos por uso de prótesis mal ajustadas y a procedimientos quirúrgicos dentoalveolares. Estos datos son relevantes a la hora de plantear medidas preventivas en pacientes bajo tratamiento con estos fármacos y especialmente ante la necesidad de intervenirlos odontológicamente, debido al riesgo potencial de generación de una osteonecrosis avascular. Si bien se recomienda extremar las medidas preventivas de asepsia y esterilización, esto no aseguraría la no generación de esta complicación.

Según Dental Management of Patients Receiving Oral Bisphosphonate Therapy Expert Panel Recommendations<sup>(29)</sup>, hay factores de riesgo que pueden predisponer a un paciente en terapia vía oral con Bisfosfonatos a desarrollar una osteonecrosis de los maxilares como son: uso prolongado de Bisfosfonatos, uso concomitante de otras drogas, como por ejemplo: estrógenos y glucocorticoides, enfermedad periodontal destructiva y edad avanzada. Todos ellos, factores que concuerdan con la “Guía práctica para la prevención, diagnóstico y tratamiento de osteonecrosis de los maxilares en pacientes con cáncer”<sup>(30)</sup>.

#### • PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO DE OSTEONECROSIS EN PACIENTES BAJO TERAPIA CON BISFOSFONATOS

##### PREVENCIÓN

Todo paciente que vaya a ser sometido a un tratamiento con Bisfosfonatos, debería ser educado sobre los riesgos potenciales de desarrollar una osteonecrosis de los maxilares e idealmente solicitar por escrito su consentimiento informado.

Además, debe ser evaluado por un dentista, previo al inicio del tratamiento farmacológico,

para un examen clínico y radiográfico preventivo (se sugiere una ortopantomografía y estudio periapical completo).

Eliminar todo foco infeccioso, indicando los tratamientos más seguros, simples y predecibles en el largo plazo.

Complementariamente, el paciente debe ser instruido en la importancia del control de placa bacteriana, en una adecuada técnica de higiene oral y en la necesidad de controles odontológicos regulares.

##### TRATAMIENTO DE OSTEONECROSIS EN LOS MAXILARES

Tras diagnosticar una osteonecrosis avascular de los maxilares asociada a uso de Bisfosfonatos, corresponde explicarle al paciente el tipo de lesión que presenta y su eventual irreversibilidad.

Diversos autores sugieren un tratamiento conservador, basado en evitar la expansión de la lesión a través de los maxilares y principalmente la colonización bacteriana. La evidencia ha demostrado que tratamientos quirúrgicos agresivos, a colgajo, que tienden a eliminar la zona de tejido afectado, proporcionando paredes óseas sanas tras el curetaje<sup>(31,32)</sup>, resultan sumamente contraproducentes ya que se genera una mayor zona de tejido óseo expuesto, exacerbación de los síntomas y mayor riesgo de complicaciones. El uso de oxígeno hiperbárico se sugirió como una alternativa muy prometedora, por los resultados obtenidos en pacientes tratados por osteorradionecrosis. En la práctica, se ha observado que lejos de mejorar la lesión, se produce una mayor exposición ósea, resultando también ser una medida contraproducente<sup>(31,32)</sup>. La suspensión del medicamento tras el diagnóstico de la lesión, sólo ha demostrado tener efectos favorables sobre la osteonecrosis inducida por Bisfosfonatos de uso oral, no así aquella asociada a los de administración endovenoso, ya que se sabe que estos medicamentos se acumulan en el tejido mineralizado, alcanzando una vida media de eliminación de hasta 10 años<sup>(33)</sup>. Además, la evaluación del costo/beneficio que trae consigo el uso de estas drogas obliga, en la mayoría de los casos, a mantener su administración.

La poca experiencia que se tiene en tratar pacientes que presentan osteonecrosis de los maxilares inducida por uso de Bisfosfonatos, sugiere que la exposición de tejido óseo es una condición con la cual el paciente tiene que

aprender a vivir<sup>(2)</sup>, siempre que sea diagnosticada en sus inicios para evitar el desarrollo de complicaciones que hagan necesario opciones radicales. El tratamiento debe estar dirigido a la supresión de dolor y prevenir la progresión de la exposición del hueso. Ya que ésta, per se, no es dolorosa y permite una calidad de vida relativamente normal. Una infección secundaria en la lesión, produce un cuadro doloroso, con formación de abscesos y fístulas activas, lo cual hace que la lesión sea de mayor riesgo. Para evitar esto, se indica la irrigación diaria cada 12 horas de la zona afectada con clorhexidina al 0,12%<sup>(31)</sup>. Sin duda estos pacientes deben ser sometidos a un estricto programa de control, pesquisando oportunamente cualquier complicación que pudiese presentarse.

El uso prolongado de antibióticos con distintos protocolos, es una medida sugerida por algunos autores. Basados en la evidencia, responsablemente, creemos poder argumentar que es una medida extrema y sin un claro fundamento científico, que involucra el riesgo de generar una flora altamente resistente a los antibióticos de elección en ésta u otras patologías. Se recomienda inicialmente actuar en base a una terapia empírica con betalactámicos tipo penicilinas (tabla 1) hasta obtener el resultado del antibiograma que

determine la sensibilidad de la flora e indique el antibiótico de elección. En caso que el paciente deba ser sometido a un procedimiento de riesgo, como una cirugía dental, se recomienda dar una terapia post tratamiento usando el mismo esquema indicado en la tabla 1. Si el paciente fuese de alto riesgo (uso prolongado de Bisfosfonatos, además de uso concomitante de corticoesteroides o estrógenos, avanzada edad y riesgo sistémico) se recomienda utilizar una terapia profiláctica similar, pero empezando dos días antes de la intervención<sup>(34)</sup>.

En caso de complicaciones dentales durante el tratamiento con Bisfosfonatos, se recomienda optar por alternativas poco invasivas. Indicar endodoncia (sin sobreproyectar la instrumentación ni la obturación al ápice) cuando sea necesario y privilegiar la terapia periodontal mecánica antes de una fase quirúrgica; indicar, si corresponde, prótesis fija plural a implantes osteointegrados. No hay evidencia de complicaciones por tratamiento restauradores, por lo cual no están contraindicados. En caso de inserción de prótesis removibles, se aconseja el uso de materiales de rebasado resiliente o semirrígidos para evitar daño traumático de la mucosa<sup>(31)</sup>.

**Tabla 1.**  
Esquemas antibióticos sugeridos.

Tipo de paciente	Antibiótico sugerido	Régimen oral
Pacientes no alérgicos a los β-lactámicos	Amoxicilina + Metronidazol	500 mg c/8 hrs. X 14 días 250 mg c/8hrs. X 14 días
Pacientes alérgicos a la penicilina	Clindamicina Azitromicina	300 mg c/8 hrs. X 14días 250 mg c/24 hrs. X 10 días

### • CASO CLÍNICO

**Paciente:** Género Femenino

**Fecha de Nacimiento:** 1 noviembre de 1941  
Tratada exitosamente el año 88 de un cáncer mamario (actualmente en control anual). Al momento de consultar, relata estar bajo terapia farmacológica con ZOMETA® (Bisfosfonato), FEMARA®, CALCIO (Dosis, frecuencia, inicio y término de terapia no precisados). Actualmente en tratamiento endocrinológico

con 25 mg diarios de Eutirox®.

Sin otro antecedente sistémico de relevancia odontológica.

Al momento de la derivación, la zona del diente 30 presentaba un leve aumento de volumen, fístula lingual activa con exudado hemopurulento (Figura 1) y dolor provocado al tacto.

Tiempo de evolución indeterminado (posiblemente más de un año).

Tratada previamente con antibióticos en múltiples oportunidades, remitiendo parcial y temporalmente.

Al estudio radiográfico convencional (Periapical y Ortopantomografía) la imagen fue inespecífica (Figura 2).

El 22 de agosto de 2004, se realizó un abordaje quirúrgico exploratorio, observando un tejido granulomatoso y hemopurulento. Además, se pudo recuperar tejido duro compatible con sequestros de hueso necrótico. Esto, sumado a las características de la cavidad, sugirió como hipótesis diagnóstica: Quiste residual abscedado (lo cual fue compartido por el histopatólogo) (Figura 3).

Si bien, el resultado en el postoperatorio inmediato fue satisfactorio, al cabo de pocas semanas se determinó la no remisión de la lesión, ni de la cavidad. Así como, evidentes signos de infección.

En conjunto con la Especialista en Radiología Maxilofacial (Dra. Paulina Lob) se definió un estudio imagenológico complementario (Rx Oclusal y examen tomográfico TAC) (Figura 4).

La hipótesis diagnóstica imagenológica fue de una Osteomielitis Crónica Esclerosante (bandas concéntricas en "capas de cebolla" como principal hallazgo imagenológico).

Además de solicitar cultivo y antibiograma de toma de muestra de la lesión y, de repetir el hemograma, uremia, glicemia, examen de orina y estudio de coagulación, se solicitó PCR y estudio de fosfatasas alcalinas.

Complementariamente se interconsultó y solicitó el pase médico al equipo oncológico que atendió a la paciente y que actualmente monitoreaba y controlaba su evolución.

(Exámenes alterados: velocidad de sedimentación y fosfatasas alcalinas).

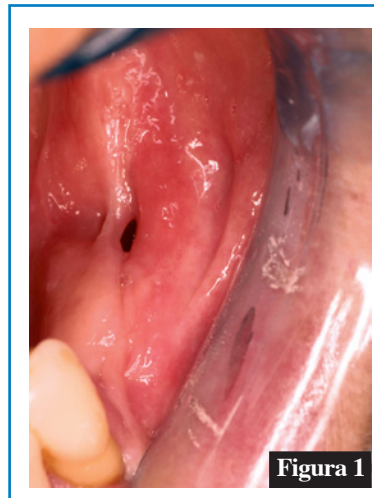
Se discutió el caso clínico con un Cirujano Maxilofacial, quien sugirió un nuevo abordaje quirúrgico, osteotomía conservadora peri lesión y exodoncia de diente 28.

El 16 de Noviembre de 2004, se realizó esta intervención bajo anestesia general.

Se manejó con antibióticos profilácticos y, por indicación del cirujano, se mantuvo con antibioterapia por un mes.

En atención al cultivo y antibiograma, se implementaron los siguientes esquemas farmacológicos:

**Primer esquema:** empezando cuatro días antes de la intervención, hasta completar 10 días Clindamicina 300 mg 1 comprimido cada 8 hrs. + Ci-

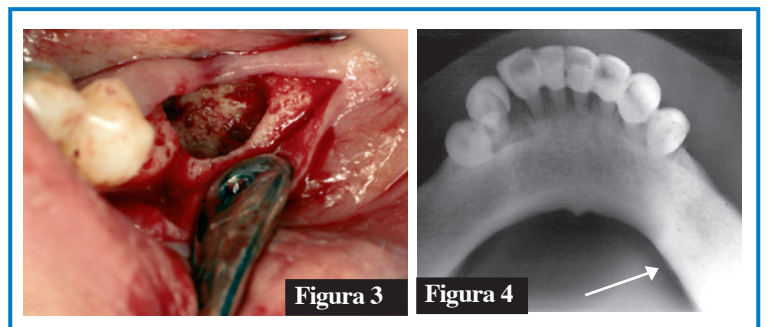
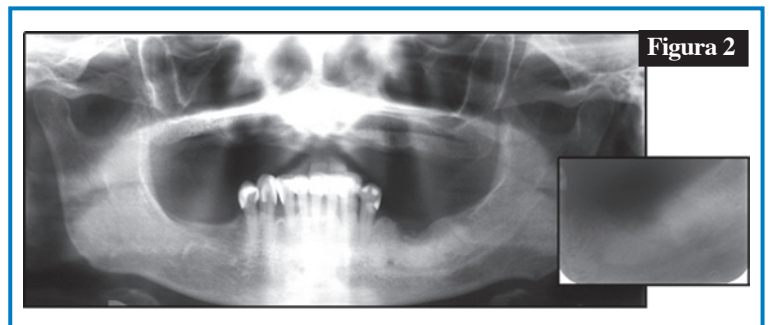


**Figura 1.** Visión clínica de la lesión en relación a zona diente 30 al momento de la primera consulta.

**Figura 2.** Ortopantomografía y Radiografía Periapical iniciales (25-08-2004).

**Figura 3.** Visión clínica del abordaje quirúrgico posterior a la toma de biopsia y curetaje de la cavidad.

**Figura 4.** Radiografía Oclusal estricta en la cual se observa una imagen característica en capa de cebolla (flecha).



profloxacino 500 mg 1 comprimido cada 24 hrs.

**Segundo esquema:** Amoxicilina 500 mg 1 comprimido cada 8 hrs. por 30 días + Metronidazol 500 mg 1 comprimido cada 12 hrs por 30 días.

La paciente, pese a múltiples llamados, distanció sus controles hasta el día 07 de noviembre de 2005. En esa oportunidad, si bien la lesión mostraba evidencias de remisión, la situación no era satisfactoria (cavidad fistulizada con

exudado hemopurulento).

Se realizó una búsqueda bibliográfica sistematizada, además de interconsulta con el equipo de cirugía y traumatología maxilofacial de la Facultad de Odontología de la Universidad de Chile, encabezado por el Prof. Dr. Víctor Tirreau Tapia.

Hubo consenso en relacionar la lesión a una osteonecrosis mediada por Bisfosfonatos (Zometa®).

Se recomendó al equipo médico oncológico suspender temporalmente el tratamiento con Zometa® y a la paciente, realizar irrigación tres veces por día con clorhexidina al 0,12%.

El lunes 17 de julio de 2006, nuevamente se controla odontológicamente a la paciente.

Su condición Clínica/Radiográfica presenta evidentes signos de recuperación. Sin embargo, persiste una pequeña fístula, pero sin muestras de supuración u otro tipo de exudado.

Se recomendó un programa de control trimestral y continuar con la irrigación con clorhexidina.

Finalmente, pese a la necesidad e interés expresados por la paciente, se contraindicó la colocación de implantes, realizándose sólo un nuevo juego de prótesis removibles acrílicas.

## • DISCUSIÓN

Los Bisfosfonatos son drogas ampliamente usadas en el tratamiento de múltiples lesiones que afectan al tejido óseo, a los cuales se les atribuye, como efecto adverso, la responsabilidad de inducir osteonecrosis de los maxilares. Esta complicación ha sido reportada por diversos departamentos de medicina oral y maxilofacial alrededor del mundo, siendo de gran interés por estar adquiriendo las proporciones de epidemia.

La teoría más plausible que explicaría el mecanismo de acción de los Bisfosfonatos en la inducción de osteonecrosis de los maxilares, asocia el efecto antirresortivo de estos medicamentos con las características anatomofuncionales del territorio maxilofacial. Además se relaciona con factores de riesgo por parte del paciente, tales como la edad, tiempo de exposición al medicamento, uso de otras drogas y enfermedad periodontal destructiva.

Si bien no está claro el cómo los Bisfosfonatos participan en la etiología de la osteonecrosis de los maxilares, se hace necesario tomar medidas preventivas en aquellos pacientes en tratamiento con estas drogas, principalmente en aquellos bajo la modalidad endovenosa.

Entre las manifestaciones clínicas de esta entidad patológica, se destaca la presencia de una fístula con exudado hemopurulento, rodeada de una mucosa eritematosa, dolorosa y con exposición de tejido óseo al medio bucal, pudiendo incluso comprometer los dientes vecinos.

Para el diagnóstico es necesario profundizar en los antecedentes mórbidos del paciente, además de un exhaustivo examen clínico e imagenológico. Trabajar en conjunto con el equipo médico tratante del paciente es extremadamente recomendable.

El tratamiento debe ser conservador, dirigido a tratar la sobreinfección que presenta la zona comprometida y asegurar la no extensión de la exposición de tejido óseo al medio bucal.

La suspensión del medicamento debe ser una decisión compartida junto al equipo médico, evaluando individualmente el costo/beneficio de esta decisión. No obstante, y como se mencionó previamente, la evidencia no es del todo clara respecto al efecto terapéutico que pueda tener dicha medida en aquellos pacientes que utilizan Bisfosfonatos vía endovenosa. Se ha estudiado que los Bisfosfonatos se almacenan en el tejido óseo por períodos prolongados y que su efecto se manifiesta a media que el tejido óseo, metabólicamente activo, lo va liberando al medio. Condición que nos interesa particularmente, ya que los maxilares presentan gran actividad metabólica.

La permanencia de un trayecto fistuloso, con exposición de tejido óseo al medio oral, sin signos de infección ni progresión, debe ser considerado como una secuela de la patología y un estado compatible con salud.

## • CONCLUSIONES

1. La relación causal entre el uso de Bisfosfonatos y la osteonecrosis de los maxilares no está aún del todo clara y debe continuar siendo estudiada en profundidad. No obstante, los casos reportados por diversos autores en revistas científicas de primera línea, dejan de manifiesto la posibilidad que estos fármacos estén importantemente vinculados con lesiones óseas en el territorio maxilofacial.

2. La osteonecrosis avascular inducida por Bisfosfonatos es una patología emergente, cuyos mecanismos etiopatogénicos, prevención y tratamiento deben ser clarificados.

3. Los Bisfosfonatos son drogas cada vez más utilizadas en el mundo, ya que han demostrado ser útiles y beneficiosas en el tratamiento de enfermedades oncológicas y óseas; han ayudado a extender en forma importante las expectativas de vida de personas con mieloma múltiple, osteoporosis y metástasis ósea como consecuencia de cáncer de mamas, próstata y pulmón, reduciendo las complicaciones esqueléticas, mejorando la calidad de vida y el dolor que experimentan estos pacientes. Todas estas consideraciones no son menores al momento de evaluar el beneficio médico prestado por estos medicamentos, versus los eventuales costos biológicos y complicaciones como consecuencia de su uso crónico.

4. Respecto a la fisiopatología de la lesión generada por Bisfosfonatos, la teoría más plausible que explicaría su génesis y evolución, es la que relaciona su mecanismo de acción sobre el metabolismo óseo, asociado a las particulares características anátomo/funcionales de los maxilares y, a la existencia de complicaciones infecciosas de origen dentario y periodontal. No siendo, aparentemente, de relevancia el efecto antiangiogénico que también caracteriza a los Bisfosfonatos. Esto último, debido a que estudios realizados con drogas con mucha mayor potencia antiangiogénica, como Talidomida, Alfa-2ª interferón y Angiostatina, no han mostrado ser generadoras de lesiones similares en los maxilares.

5. La osteonecrosis Avascular asociada a Bisfosfonatos es una patología crónica, potencialmente grave y mutiladora, especialmente si se confunde con otro tipo de lesión ósea o se implementan, como fue nuestra experiencia inicial, esquemas terapéuticos invasivos y agresivos, cuyos resultados pueden ser contrapro-

ducentes, poco satisfactorios desde el punto de vista de su rendimiento clínico, con un mayor costo biológico e incluso psicológico, estético y funcional.

6. En pacientes bajo tratamiento prolongado con Bisfosfonatos debería, sino contraindicarse, cuestionarse la indicación de implantes óseointegrados, cirugía periodontal, apicectomía, cirugía ortognática o cualquier otro procedimiento que involucre la exposición y manipulación ósea. Pacientes que ya cursan la lesión tienen contraindicación absoluta de estos procedimientos.

7. Lo anterior justifica y recomienda la implementación de medidas odontológicas preventivas rigurosas antes de iniciar un tratamiento médico con Bisfosfonatos. Procurando una condición oral óptima que minimice la aparición de futuras complicaciones infecciosas de origen odontogénico y/o periodontal.

8. Pacientes bajo tratamiento prolongado con Bisfosfonatos o los que ya han desarrollado la lesión y requieran ser sometidos a endodoncia, periodoncia o exodoncia, deberían ser atendidos de forma conservadora, extremando las medidas de asepsia y esterilización, bajo profilaxis antibiótica, limitando (dentro de lo posible) la exposición y manipulación ósea. Así como, procurando evitar la infección secundaria del sitio afectado.

9. Sobre la base de la experiencia y comunicaciones internacionales, se sugiere la posibilidad de una resolución total post suspensión del medicamento, sólo en aquellos casos de lesiones inducidas por Bisfosfonatos de uso oral. La permanencia de un trayecto fistuloso, con exposición de tejido óseo al medio oral sin signos evidentes de infección, ni progresión, debería ser considerado como una secuela de la patología y un estado compatible con salud.

10. Se recomienda, para prevenir la sobreinfección de la lesión y/o su extensión dentro del tejido óseo, irrigación diaria con clorhexidina al 0,12% a través de la fístula o zona de exposición al medio oral.

11. La Oxígeno Terapia estaría contraindicada, ya que las experiencias previas publicadas muestran resultados negativos, con una clara tendencia a la extensión y agudización de la lesión.

12. Si bien, no fue propósito de esta revisión

determinar la relación del hábito tabáquico con la osteonecrosis avascular asociada al uso de Bisfosfonatos, parece razonable (en atención a la gran cantidad de evidencia que demuestran los riesgos y efectos perjudiciales del cigarrillo sobre la salud oral, fenómenos reparativos vasculares y celulares) recomendar su disminución o suspensión, en estos o cualquier otro tipo de paciente odontológico.

**13.** Finalmente, se enfatiza la necesidad de continuar profundizando en el conocimiento científico y divulgación, entre médicos y dentistas, de esta complicación potencialmente grave.

#### CORRESPONDENCIA AUTOR

Claudio Melej Gallardo  
General Velásquez 890, of. 301.  
Antofagasta, Chile.  
claudiomelej@clinicaabadia.cl  
www.clinicaabadia.cl

#### • REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Hellstein, J., Marek C; Bisphosphonate Osteochemonecrosis (Phossy Jaw): Is this Phossy Jaw of the 21 st. century?: *J Oral and maxillofacial surg*, 63: 682-689, 2005
- Howard C. Bisphosphonates and Periodontics: Potential applications for regulation of bone mass in the periodontium and other therapeutic/diagnostic uses: *J periodontology* 2002; 73:813-822.
- Jung, A., S. Bisaz, and H. Fleisch. 1973. The binding of pyrophosphate and two diphosphonates on hydroxyapatite crystals. *Calcif. Tissue Res*. 11:269-280.
- Boyce, R.W., C.L. Paddock, J.R. Gleason, W.K. Sietsma, and E.F. Eriksen. 1995. The effects of risedronate on canine cancellous bone remodeling: Three-dimensional kinetic reconstruction of the remodeling site. *J. Bone Miner. Res*. 10:211-221.
- Gideon A, Rodan: Bisphosphonates: Mechanisms of Action; *J. Clin Invest*; 97, 12, 2692-2696, 1996.
- Hughes, D.E., B.R. Macdonald, R.G.G. Russell, and M. Gowen. 1989. Inhibition of osteoclast-like cell formation by bisphosphonates in long-term cultures of human bone marrow. *J. Clin. Invest.* 83:1930-1935.
- Parfitt, A.M., G.R. Mundy, G.D. Roodman, D.E. Hughes and B.F. Boyce. 1996. A new model for the regulation of bone resorption, with particular reference to the effects of bisphosphonates. *J. Bone Miner. Res*. 11:150-159.
- Murakami, H., N. Takahashi, T. Sasaki, N. Udagawa, S. Tanaka, I. Nakamura, D. Zhang, A. Barber, and T. Suda. 1995. A possible mechanism of the specific action of bisphosphonates on osteoclasts: tiludronate preferentially affects polarized osteoclasts having ruffled borders. *Bone (Tarrytown)*. 17:137-144.
- Plasmans, C.M.T., P.H.K. Jap, W. Kuypers, and T.J.J. Slooff. 1980. Influence of a diphosphonate on the cellular aspect of young bone tissue. *Calcif. Tissue Int*. 32:247-256.
- Sato, M., W. Grasser, N. Endo, R. Akins, H. Simmons, D.D. Thompson, E. Golub, and G.A. Rodan. 1991. Bisphosphonate action. Alendronate localization in rat bone and effects on osteoclast ultrastructure. *J. Clin. Invest*. 88: 2095-2105.
- Geneser F. *Histología, Tercera edición, Editorial Panamericana* 2003.
- Masarachia, P., M. Weinreb, R. Balena, and G.A. Rodan. 1995. Comparison of the distribution of 3 H-alendronate and 3 H-etidronate in rat and mouse bones. *J. Bone Miner. Res*. 10(Suppl. 1): S250. (Abstr.).
- Hughes, D.E., K.R. Wright, H.L. Uy, A. Sasaki, T. Yoneda, G.D. Roodman, G.R. Mundy, and B.F. Boyce. 1995. Bisphosphonates promote apoptosis in murine osteoclasts in vitro and in vivo. *J. Bone Miner. Res*. 10:1478-1487.
- Shinoda, H., G. Adamek, R. Felix, H. Fleisch, R. Schenk, and P. Hagan. 1983. Structure-activity relationships of various bisphosphonates. *Calcif. Tissue Int*. 35:87-99.
- Sahni, M., H.L. Guenther, H. Fleisch, P. Collin, and T.J. Martin. 1993. Bisphosphonates act on rat bone resorption through the mediation of osteoblasts. *J. Clin. Invest*. 91:2004-2011.
- Duncan, R., and M.K. Pratten. 1985. Pinocytosis: mechanism and regulation. In *Mononuclear Phagocytes: Physiology and Pathology*. Research Monographs in Cell and Tissue Physiology 11. J.T. Dingle and J.L. Gordon, editors. Elsevier Science Publishers, B.V., Amsterdam/New York. 27-51.
- Luckman SP, Hughes DE, Coxon FP, Russell RG, and Rogers MJ (1998) Nitrogencontaining bisphosphonates inhibit the mevalonate pathway and prevent posttranslational prenylation of GTP-binding proteins, including Ras. *J Bone Miner Res* 13:581-589.
- Wood J., Bonjean K.: Novel Antiangiogenic Effects of the Bisphosphonate Compound Zoledronic Acid; *The journal of pharmacology and experimental therapeutics* Vol. 302, No. 3. 200212.
- Russell RG, Rogers MJ, Frith JC, et al. The pharmacology of bisphosphonates and new insights into their mechanisms of action. *J Bone Miner Res* 1999;14(supplement 2):53-65.
- Ficarra G, Osteonecrosis of the jaws in periodontal patines with a history of bisphosphonates treatment, *J clin periodontology*: 32, 1123-1128, 2005.
- Hellstein, J., Marek C; Bisphosphonate Osteochemonecrosis (Phossy Jaw): Is this Phossy Jaw of the 21 st. century?: *J Oral and maxillofacial surg*, 63: 682-689, 2005.
- Donoghue M.; Bisphosphonates and osteonecrosis: analogy to phossy jaw; *MJA Volume 183 Number 3 • 1 August 2005*.
- Wang J, Osteonecrosis of the jaws associated with cancer chemotherapy; *J oral Maxil-*

lofacial surg. 61:1104-1107, 2003.

24. Marx, R; Pamidronate (Are-dia) and Zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the Jaws: a growing epidemic. *J oral maxillofacial surg.* 61: 1115-1118, 2003.

25. Melo M. Osteonecrosis of the jaws in patients with a history of receiving Bisphosphonate therapy. *J. American Dental Association*; vol. 136. Dec 2005.

26. Ruggiero S., Osteonecrosis of the Jaws associated with the use of Bisphosphonates: a review of 63 cases; *J oral maxillofacial surg.* 62; 527-534, 2004.

27. Marx R.E, Bisphosphonates-induced exposed bone (Osteonecrosis/osteopetrosis) of the jaws: Risk factors, recognition, prevention, and treatment. *Journal Oral maxillofac surg.*, 63: 1567-1575, 2005.

28. Wood J., Bonjean K.: Novel Antiangiogenic Effects of the Bisphosphonate Compound Zoledronic Acid; *The journal of pharmacology and experimental therapeutics* Vol. 302, No. 3. 2002.

29. Dental Management of Patients Receiving Oral Bisphosphonate Therapy, Expert Panel Recommendations, Report of the Council on Scientific Affairs, American

Dental Association June, 2006.

30. Ruggiero S., Marx R. Practical Guidelines for the Prevention, Diagnosis, and Treatment of Osteonecrosis of the Jaw in Patients With Cancer, *Journal of oncology practice* • vol. 2, issue 1 January 2006.

31. Marx R.E, Bisphosphonates. induced exposed bone (osteonecrosis/osteopetrosis) of the jaws: risk factors, recognition, prevention and treatment; *J. Oral Maxillofac Surg* 63: 1567-1575, 2005.

32. Magliorati C. Managing the care of patients with bisphosphonate associated Osteonecrosis, *J.*

*American Dental Association*, Vol. 136, dec. 2005.

33. Gideon A, Rodan: Bisphosphonates: Mechanisms of Action; *J. Clin Invest*; 97, 12, 2692-2696, 1996.

34. Dental Management of Patients Receiving Oral Bisphosphonate Therapy, Expert Panel Recommendations, Report of the Council on Scientific Affairs, American Dental Association June, 2006.