



**FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD**  
**CARRERA PROFESIONAL DE ESTOMATOLOGÍA**

**“OSTEONECROSIS DE LOS MAXILARES EN PACIENTES  
TRATADOS CON BIFOSFONATOS: UNA REVISIÓN DE LA  
LITERATURA”**

**Tesis para optar el título profesional de:**  
**SEGUNDA ESPECIALIDAD EN RADIOLOGÍA BUCAL Y  
MAXILOFACIAL**

**Presentado por:**  
**C.D. GABRIEL ARÉVALO RAMÍREZ**

**Asesor:**  
**MG. GUSTAVO ADOLFO FIORI CHINCARO**

Lima – Perú

2019

	Reglamento de Grados y Títulos	Código: SG-RE-001-V2	Emisión: junio 2015	Vigencia 25/06/15
---	--------------------------------	-------------------------	---------------------------	----------------------

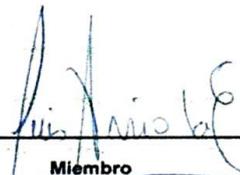
**ACTA DE SUSTENTACIÓN DE TESIS**

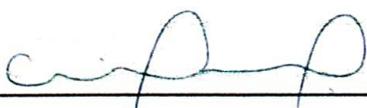
En la ciudad de Lima, a los **17** días del mes de **ABRIL** del **2019**, siendo las 0:00 horas, con la asistencia del Jurado de Tesis, Presidido por la **DRA. ANGELA QUISPE SALCEDO**, los miembros del Jurado **DR. LUIS ARRIOLA GUILLÉN** y **MG. CINTHYA CHIPANA HERQUINIO** y el Asesor de la Tesis **MG. GUSTAVO FIORI CHINCARO**, el **C.D. ARÉVALO RAMÍREZ GABRIEL**, autor de la tesis Titulada: "**OSTEONECROSIS DE LOS MAXILARES EN PACIENTES TRATADOS CON BIFOSFONATOS: UNA REVISIÓN DE LA LITERATURA**", con el fin de optar el Título de Segunda Especialidad en **RADIOLOGÍA BUCAL Y MAXILOFACIAL**.

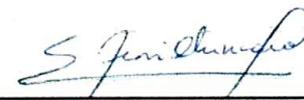
Concluida la exposición, se procedió a la evaluación y deliberación por parte del Jurado correspondiente, habiendo sido APROBADO con el calificativo de MUY BUENO (18).

Se extiende la presente acta en tres originales y siendo las 9:29 horas, se da por concluido el Acto Académico de Sustentación.

  
 \_\_\_\_\_  
 Presidente  
**DRA. ANGELA QUISPE SALCEDO**  
 DNI: 41900187

  
 \_\_\_\_\_  
 Miembro  
**DR. LUIS ARRIOLA GUILLÉN**  
 DNI: 40990364

  
 \_\_\_\_\_  
 Miembro  
**MG. CINTHYA CHIPANA HERQUINIO**  
 DNI: 42400735

  
 \_\_\_\_\_  
 Asesor  
**MG. GUSTAVO FIORI CHINCARO**  
 DNI: 07845764

## Dedicatoria

*A mis hijos, por ellos todo el esfuerzo es gratificante. A mi madre, por su ejemplo de lucha y superación. A mi esposa Liz, por su apoyo y comprensión.*

## **Agradecimiento**

A Dios y a todos los que colaboraron en el desarrollo de este trabajo: Ilae, Universidad Científica del Sur, docentes y compañeros de la residencia, que con su entusiasmo y conocimientos me motivaron a seguir adelante en este trabajo.

## RESUMEN

**Objetivo:** Contribuir al conocimiento de las características imagenológicas de la osteonecrosis de los maxilares relacionada al uso de los bifosfonatos. **Metodología:** Se realizó una búsqueda de información en la literatura de los temas osteonecrosis, bifosfonatos, diagnóstico por imágenes de osteonecrosis por bifosfonatos los temas fueron revisados y resumidos, se actualizó los conceptos y mecanismos de fisiología ósea, avances en biología celular y molecular del proceso fisiológico del hueso, factores de riesgo de la osteonecrosis y características clínicas e imagenológicas de la osteonecrosis maxilar. **Conclusiones:** En esta revisión de la literatura se concluye que no existe diferencias imagenológicas entre la osteonecrosis maxilar por uso de bifosfonatos y enfermedades relacionadas como osteomielitis y osteoradionecrosis, pero sí es posible diferenciarla de la metástasis y osteosarcoma debido a las características radiológicas específicas.

**Palabras clave:** Osteonecrosis, bifosfonatos, diagnóstico por imágenes, radiología

## ABSTRACT

**Objective:** To contribute to the knowledge of the diagnostic imaging characteristics of osteonecrosis of the jaws related to the use of bisphosphonates. **Methodology:** A search of information was made in the literature of the topics osteonecrosis, bisphosphonates, diagnostic imaging of osteonecrosis by bisphosphonates, the topics were reviewed and summarized, the concepts and mechanisms of bone physiology were updated, advances in cellular and molecular biology of the process of the bone, osteonecrosis risk factors and clinical and imaging features of maxillary osteonecrosis. **Conclusions:** In this review of the literature it is concluded that there are no imaging differences between maxillary osteonecrosis due to the use of bisphosphonates and related diseases such as osteomyelitis and osteoradionecrosis, but if it is possible to differentiate it from metastasis and osteosarcoma due to the specific radiological characteristics.

**Key words:** Osteonecrosis, diphosphonates, imaging, radiology

## I. INTRODUCCIÓN

Una de las funciones del hueso es la homeostasis mineral, manteniendo su metabolismo activo, de esta manera adapta su estructura a los estímulos mecánicos, reparando los daños estructurales a través del proceso de remodelación durante toda la vida. Sin embargo, existen enfermedades como la osteoporosis, enfermedad de Paget, cáncer, infecciones y otras que alteran la fisiología ósea, originando la pérdida de su integridad. Los bifosfonatos (BF) son medicamentos diseñados para controlar los daños estructurales, mediante la inhibición de los osteoclastos. Se define a la osteonecrosis maxilar (ONM) como el área de hueso en la región maxilofacial que permanece expuesta por más de 8 semanas en pacientes con tratamiento de BF.<sup>1</sup> Así la osteonecrosis maxilar relacionada a los bifosfonatos (ONMBF) consistirá en la destrucción progresiva del tejido óseo a causa de la administración de estos medicamentos.<sup>2-4</sup>

Con el fin de otorgar un diagnóstico acertado a los pacientes, es necesario mantener conocimientos actualizados tanto clínicos como imagenológicos; así como conocer la clasificación actual de la ONM en base a manifestaciones clínicas y la comparación imagenológicas entre radiografía panorámica y tomografía computarizada de haz cónico (TCHC),<sup>4-6</sup> siendo la tomografía la herramienta de mayor efectividad, como lo demuestran algunos estudios en el desempeño diagnóstico de parámetros cualitativos y cuantitativos y por la precisión en la posición, dimensión y relación con estructuras anatómicas.<sup>7</sup>

Diversos estudios reportan signos similares con otras patologías, lo que obliga a tener muy claro los diagnósticos diferenciales con entidades como invasiones neoplásicas, osteomielitis, osteonecrosis por radiación o patologías óseas en general relacionada con

enfermedades, que serán diagnosticadas con tomografía computarizada de haz cónico, según los diversos estadios de la ONMBF.<sup>5,7</sup>

En un estudio realizado por Woo *et al.* en pacientes con mieloma múltiple y carcinoma metastásico, determinaron que la mandíbula es la más común en la afección de los maxilares en la proporción 2:1 y el 60% están precedidos de un procedimiento quirúrgico dental. Por lo tanto, se concluye que los probables focos infecciosos deben ser tratados antes de iniciar el tratamiento con BF y controlados tomográficamente.<sup>8</sup>

Otros estudios como el de Fleisher *et al.* y de Diniz-freitas *et al.* evaluaron las predicciones de riesgo que conlleven a ONM; encontrando zonas mandibulares no asociadas, como el ancho cortical mandibular en el desarrollo de la ONM, utilizando para esto la TCHC.<sup>9-11</sup>

La TCHC nos permite observar lesiones tanto escleróticas como radiolúcidas y puede identificar de forma potencial, ya que permite hacer un seguimiento del progreso de las lesiones pre y post clínicas permitiendo un diagnóstico y manejo más eficiente de la enfermedad.<sup>12-14</sup>

La Asociación Americana de Cirugía Maxilo Facial (AAMOS) dio una clasificación para la osteonecrosis maxilar en pacientes tratados por bifosfonatos (ONMBF) en la cual utiliza variables como la exposición, necrosis del hueso, lesiones osteolíticas, sintomatología y presencia de infección. Dicha clasificación utiliza diversos estadios según el aumento de las variables; siendo la TCHC la mejor herramienta de diagnóstico por su mayor grado de resolución y su accesibilidad en 3D.<sup>15,16</sup>

Olutayo *et al.*<sup>17</sup> En el 2010 hizo una clasificación relacionando las manifestaciones clínicas presentadas por la AAMOS y los signos radiográficos utilizando radiografías periapicales, panorámicas y TCHC.

Ante esta situación, es importante considerar los factores de riesgo relacionados con la medicación, como también el manejo preventivo, teniendo en cuenta la dosis y la vía de administración de cada paciente.<sup>18</sup> Por tanto, el propósito de esta revisión es contribuir al conocimiento de las características imagenológicas de la ONMBF en los diferentes estadios, teniendo en cuenta los factores de riesgo y las estrategias para el manejo de los pacientes.

## **II. OBJETIVOS**

### **II.1. OBJETIVO GENERAL:**

Realizar una revisión sobre los aspectos imagenológicos de la osteonecrosis maxilar relacionada a los bifosfonatos.

### **II.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS:**

1. Revisar la fisiología del sistema óseo.
2. Conocer los mecanismos de acción de los bifosfonatos y la epidemiología de las alteraciones óseas producidas por uso de bifosfonatos.
3. Determinar las características clínicas de la osteonecrosis en pacientes con tratamientos de bifosfonatos.

### III. TEMAS DE REVISIÓN

#### III.1 FISIOLOGÍA DEL SISTEMA ÓSEO.

El hueso está compuesto por cristales de hidroxiapatita en un 60%, fibras de colágeno en un 30%, y agua en un 10%. Asimismo, este se encuentra comprendido por células especializadas que tienen como función la constante renovación consiguiendo mantener así la adecuada homeostasis del tejido óseo; siendo, el osteoblasto, el osteoclasto y el osteocito dichas células especializadas.

Fisiológicamente el hueso se encuentra en constante remodelación, siendo una de sus funciones el mantenimiento de la homeostasis mineral manteniendo su metabolismo activo, para esto requiere la interacción coordinada de los osteoclastos y los osteoblastos. Los osteoblastos son responsables de la mineralización de matriz ósea y los osteoclastos son los encargados de la reabsorción de matriz ósea degradándola y liberando calcio.<sup>14, 19</sup>

El ciclo de remodelación está dado por fases secuenciales iniciando con la activación de la reabsorción y finalizando con la formación de hueso. De esta manera adapta su estructura a los estímulos mecánicos reparando los daños estructurales.<sup>20</sup> Para la activación de los osteoclastos es necesario la participación de la paratohormona que se encarga de mantener los niveles de calcio.<sup>21</sup> Fig. 1 (Anexo 2)

Este proceso fisiológico se realiza a través de receptores asociados a las células osteoblásticas y a los osteoclastos, denominados receptores RANK, el cual cuenta con su contraparte, el ligando RANKL, que unidos favorecen la función de resorción de los osteoclastos. El sistema RANK/RANKL/OPG (receptor activador del factor nuclear Kappa y su ligando RANK/ osteoprotegerina) fue descrito hace aproximadamente 15 años.<sup>22</sup>

El sistema RANK/RANKL/OPG tiene como función principal la interacción entre los miembros de la unidad básica multicelular; promoviendo la diferenciación y activación de osteoclastos u osteoblastos, de esta manera equilibrar el ciclo de remodelado entre la formación y resorción.<sup>21</sup>

El receptor activador de factor nuclear  $\kappa\beta$  (RANK) es una proteína transmembrana, un receptor homotrimérico de tipo I, constituido por 616 aminoácidos. Es miembro de la superfamilia de receptores del factor de necrosis tumoral (TNF). Está expresada en la membrana de los osteoclastos; en la superficie de linfocitos B y T, Fibroblastos y células dendríticas.<sup>23</sup>

Por otro lado, el ligando del receptor activador del factor nuclear  $\kappa\beta$  (RANKL) es una proteína transmembrana, homotrimérica conformada por 317 aminoácidos y está expresada por osteoblastos y células mesenquimales. Al igual que el receptor, corresponde a la superfamilia del TNF.<sup>24</sup>

La osteoprotegerina (OPG), es una proteína homodimérica conformada por 401 aminoácidos, es secretada por los osteoblastos y células estromales de la médula ósea. Tiene como función inhibidora de la diferenciación de osteoclastos. Fig. 2 (Anexo 2)

La unión del RANKL a su receptor RANK activa la vía de señalización intracelular NF- $\kappa$ B y produce la diferenciación de los pre osteoclastos en osteoclastos maduros, favoreciendo la resorción del hueso.<sup>25</sup>

Esta activación da como resultado la liberación de ácido clorhídrico que produce desmineralización de los cristales de hidroxipatita y descomposición de la matriz con ayuda de enzimas como la colagenasa. Finalmente, en la fase de remodelación ósea los osteoclastos participan en la diferenciación y proliferación de células madres en osteoblastos mediante factores de crecimiento. Una vez formados los osteoblastos éstas

formarán la nueva matriz orgánica de colágeno para el nuevo tejido óseo. <sup>14, 20</sup> fig. 3  
(Anexo 2)

### **III.2 MECANISMO DE ACCIÓN DE LOS BIFOSFONATOS Y LAS ALTERACIONES ÓSEAS.**

A lo largo de la última década, variados progresos destacables en biología molecular y genética han contribuido a comprender mejor los procesos que regulan el metabolismo óseo y de las interacciones que se establecen para ello; lo que permite explorar un interesante sendero en la investigación de nuevas opciones terapéuticas.

Los bifosfonatos o bisfosfonatos, antes denominados difosfonatos, fueron sintetizados en el siglo XIX para prevenir el depósito industrial de carbonato de calcio. A inicios del siglo XX, en la industria química, se usaba como agente anticorrosivo y antisarro.<sup>16</sup>

Los bifosfonatos son medicamentos diseñados para controlar los daños estructurales inhibiendo la resorción ósea mediante el constante daño y apoptosis del osteoclasto la misma que produce alteración en el proceso fisiológico de la reabsorción ósea produciendo menor desmineralización del tejido óseo, lo cual se convierte en un beneficio clínico para los pacientes que padecen osteoporosis, entre otras afecciones clínicas. Sin embargo, la acumulación de los bifosfonatos disminuye el suplemento sanguíneo; lo cual conlleva a isquemia, necrosis e infección; la misma que causa necrosis ósea.

En el año 1960 se introdujo al mercado el primer bifosfonato con motivos terapéuticos, esto gracias a su afinidad con el tejido óseo, ya que inhibe el cambio de la hidroxapatita a fosfato de calcio amorfo, reduciendo de esta forma la velocidad de disolución de los cristales óseos.

A partir de 1990 ingresa en el mercado como una alternativa a las terapias hormonales para el manejo de la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas y/o ciertas patologías

osteolíticas. Actualmente está indicado para aumentar la masa ósea en varones con osteoporosis inducida por corticoides, de igual forma en la hipercalcemia tumoral maligna, enfermedad de Paget, lesiones osteolíticas del mieloma múltiple y metástasis.<sup>26</sup>

A lo largo de los últimos años, se ha establecido una correlación entre el consumo de bifosfonatos y la aparición de lesiones necróticas con exposición ósea en los maxilares, también llamada osteonecrosis de los maxilares inducida por estos fármacos, esto se ve incrementado por diversos factores de riesgo además de la vía de administración siendo la vía intravenosa la que predispone aún más el riesgo de presentar osteonecrosis.<sup>27, 28</sup>

En cuanto a la farmacocinética los bifosfonatos vía intravenoso son absorbidos rápidamente al hueso con un porcentaje treinta veces mayor que los bifosfonatos de vía oral. Su acumulación prolongada aumenta la probabilidad de toxicidad.<sup>29</sup> Se ha observado que los bifosfonatos tienden a acumular en mayor cantidad en el hueso alveolar, ya sea en mandíbula como en el maxilar, Incrementando toxicidad del tejido blando circundante.<sup>27</sup>

Los tipos de BF aprobados por la Federación Dental Americana (FDA), cuya toxicidad depende de la potencia según dosis y tiempo de uso, son los BF no nitrogenados como el etidronato y tiludronato, cuya dosis por vía oral son de 300-700 mg/ día por 6 meses y 400 mg / día por 6 meses, indicados para enfermedad de Paget y cuya potencia son de 1 y 50 respectivamente. Además, los alendronatos, ibandronatos y los pamidronatos son BF nitrogenados indicados para osteoporosis por vía oral y cuya potencia es de 1000, con dosis de 2.5 mg/ día, 5mg/ día y 10mg/ día. Finalmente los pamidronatos y zolendronatos, también nitrogenados, indicados para metástasis ósea por vía intravenosa con dosis de 90mg / 3 semanas con potencia de 1000-5000 y 4mg / 3 semanas con potencia de 10,000 respectivamente.<sup>14</sup> Tabla 1 ( Anexo 1)

Los bifosfonatos evitan la interacción del RANKL/RANK al inhibir la función, formación y la supervivencia de los osteoclastos, lo que a su vez reduce la resorción ósea en el hueso trabecular y cortical.<sup>30</sup>

Un estudio realizado por Gómez *et al.*,<sup>31</sup> detalla tres teorías sobre los mecanismos por los cuales los Bifosfonatos inducen osteonecrosis en la región maxilofacial. La primera teoría sugiere que estos fármacos al inhibir la resorción ósea osteoblásticas, no permite la reparación de micro fracturas que ocurren en el maxilar y la mandíbula. Ya que estas zonas están mas predispuesta al estrés constante transmitido al periodonto por las fuerzas de masticación, por ende, requieren de mayor recambio óseo, lo que las hace vulnerables al efecto antiosteoclástico de los BF.<sup>1</sup> La segunda teoría describe que el uso de bifosfonatos administrada por vía endovenosa tiene como función inhibir el factor de crecimiento del endotelio vascular que se encarga de la vasculogénesis y angiogénesis.<sup>32</sup> Por esta razón estos medicamentos son importantes inhibidores de la generación de vasos sanguíneo lo que predispone al tejido a una posible isquemia. Finalmente, la tercera teoría propone que la acumulación de bifosfonatos en el tejido óseo de la región maxilofacial, resultan nocivos para los epitelios adyacentes y afecta el proceso de regeneración tisular que pueda ocurrir a causa de múltiples factores etiológicos como un procedimiento dental invasivo, prótesis dental mal ajustada o cualquier otro trauma dental. Al verse afectado el proceso de cicatrización conllevara que el hueso afectado esté más expuesto a posibles infecciones y que desencadene en una osteomielitis.<sup>33</sup>

Por otro lado, un estudio realizado por Capote *et al.*<sup>34</sup> añade la participación de los bifosfonatos con la inducción de apoptosis en los osteoclastos lo cual conlleva a que no se realice la resorción ósea. Además, menciona la inducción de los osteoblastos a secretar un inhibidor de la resorción ósea como por ejemplo la osteoprotegerina la cual participa inhibiendo los osteoclastos.<sup>39</sup>

Entre los efectos secundarios con mayor relevancia encontramos la osteonecrosis en maxilares generalmente en aquellos que fueron medicados por bifosfonatos vía intravenosa esto se da porque la remodelación es inhibida y no hay un correcto equilibrio o respuesta en el sitio de infección, sea esta una infección sistémica o de origen dental.<sup>35</sup>

El principal factor de riesgo se da en aquellos pacientes que reciben bifosfonatos vía intravenoso con mayor prevalencia que los que reciben los bifosfonatos vía oral, otro de los factores de riesgo significativo es la dosis y duración del tratamiento, por ende, mientras más dosis y más prolongado sea el tratamiento será más tóxico para el paciente ya que cada año aumenta un 57% el riesgo para desarrollar osteonecrosis de los maxilares.<sup>15, 29</sup>

Entre los factores de riesgo locales encontramos las cirugías, infecciones locales, historias de trauma y sistémicos, entre los que sobresalen pacientes oncológicos ya que reciben tratamientos que afecta al sistema inmune, personas con VIH y diabetes, otros factores de riesgo son causados por la mala higiene oral, tabaquismo y alcohol.<sup>4, 36</sup> Yaron *et al.*<sup>37</sup> reportaron como factor de riesgo el cambio de medicamento de bifosfonato a denosumab en comparación con aquellos pacientes que solo usaron denosumab.

Lazar *et al.*<sup>7</sup> realizaron un estudio retrospectivo en el 2010-2012 en la clínica de cirugía maxilofacial Cluj-Nopa incluyendo 22 pacientes con varias etapas de osteonecrosis en la cual se obtuvo como resultado que la prevalencia de osteonecrosis es más alta en mujeres que en hombres, una de la razones por la cual es mayor en el género femenino es el factor hormonal. Además del género se obtuvo que la edad para desarrollar osteonecrosis ocurre más en personas mayores de 58 años.

Características como el sexo y la edad en las cuales la edad media de los pacientes con osteonecrosis de los maxilares fue de 68 años. En cuanto al sexo la osteonecrosis era más común en el género femenino que el masculino.

Con esto podemos concluir que la edad mayor de 50 años, sexo femenino y una exposición a alguna invasión dental, fueron las características más comunes en los pacientes para desarrollar osteonecrosis maxilar.<sup>7, 38, 39</sup>

Caballero *et al.*<sup>1</sup> encontraron prevalencia de ONMBF de 1 al 1.5% en vía I.V y de 0.01 al 0.1% con BF V.O, además un 0.09 a 0.34% luego de algún tratamiento odontológico invasivo. La mandíbula es la estructura más afectada en un 78% frente al 16% del maxilar y en un 5% ambos maxilares. Teniendo un 52% pacientes con extracción dental y 48% de forma espontánea. Teniendo en cuenta que el riesgo es mayor en el uso de BF nitrogenados por su resistencia a rupturas hidrolíticas de sus enlaces.<sup>32</sup>

### **III.3 CARACTERÍSTICAS IMAGENOLÓGICAS DE LA OSTEONECROSIS POR USO DE BIFOSFONATOS**

La osteonecrosis se caracteriza por la presencia de lesiones con poca capacidad de regenerar en la región maxilofacial con hueso expuesto durante más de 8 semanas en pacientes tratados con BF. Los casos de osteonecrosis se da en mandíbula y maxilares a esto se suma que la irrigación arterial de la mandíbula son arterias terminales lo que predispone al alto riesgo de necrosis en esa zona.

La Asociación Americana de Cirugía Maxilofacial (AAMOS) dio una clasificación para la osteonecrosis relacionada a bifosfonatos teniendo en cuenta variables como la exposición, necrosis del hueso, lesiones osteolíticas, sintomatología y presencia de infección para la cual utilizaron diferentes estadios según el crecimiento de dichas variables.

Esta clasificación comprende el “Estadio 0” determinado por la ausencia de exposición ósea y pequeñas lesiones osteolíticas; el “Estadio 1” menciona que la exposición del hueso se puede dar en hasta un solo cuadrante, sin osteólisis mas allá del alveolo, siendo a la vez asintomático y sin presencia de infección. Para el “Estadio 2” la exposición es en dos o más cuadrantes sin evidencia de osteólisis más allá del alveolo y con presencia de infección (dolor-infección), y finalmente en el “Estadio 3” la extensión de exposición ósea se presenta más allá del alveolo con fractura patológica y fístula sub-cutánea.<sup>3, 4, 7, 14, 15</sup> Tabla 2 (Anexo 1)

Es necesario para un diagnóstico preciso las radiografías para verificar la presencia de osteonecrosis maxilar y con esto podemos evaluar en que estadio se encuentra la osteonecrosis asociado a bifosfonatos.

En una radiografía panorámica se observa espesamiento de la placa tomada, osteoclerosis, osteólisis, densidad del tejido del hueso y deposición del hueso subperiostal. Es decir se observa áreas de radiolucidez, en el caso de la osteólisis, y radiopacidad, en la osteoclerosis, mal definidas. También se aprecia ensanchamiento del ligamento periodontal.<sup>14</sup>

De acuerdo a la etapa en la que se encuentra por ejemplo, encontramos que en etapa 3 y 4 podemos observar en la radiografía panorámica estrechamiento de la cavidad mandibular y clínicamente se evidencia parestesia.

Por otro lado, la tomografía computarizada de haz cónico es la de mayor ventaja en cuanto al grado de resolución por el acceso 3D de los huesos además de una alta resolución. Estas ofrecen información más nítida que en algunos casos pueden ser confusas en una radiografía.<sup>4-6</sup>

Manifestaciones clínicas de ONM puede aparecer al año pero los cambios en el hueso pueden observarse tempranamente siendo la imagenología una importante herramienta de diagnóstico, describiendo aspectos radiográficos en las diferentes etapas de la evolución de ONMBF evitando de esta manera el diagnóstico de esta enfermedad en su etapa final.

Olutayo *et al.*<sup>17</sup> clasificó los diversos estadios basados en las manifestaciones clínicas presentadas por la Asociación Americana de Cirugía Máxilo-facial (AAMOS) mostrando signos imagenológicos mediante radiografía periapical, radiografía panorámica y TCHC.

En el estadio 1: mediante radiografía periapical y TCHC se evidencia ensanchamiento del hueso alveolar y focos de esclerosis cortical que se extienden desde la basal mandibular, no presentando manifestaciones clínicas. En el estadio 2, usando TCHC, el hallazgo radiográfico se observa engrosamiento del hueso cortical y como manifestaciones clínicas, malestar, hueso expuesto a nivel mandibular posterior y lingual. En el estadio 3 con el uso de la radiografía de panorámica y el TCHC se evidencia imágenes mixtas de esclerosis ósea y hueso necrótico en el área del hueso alveolar y la base mandibular con presencia de secuestros óseos; manifestando clínicamente dolor y exposición ósea en la región alveolar. Finalmente, en el estadio 4 con el uso de la radiografía panorámica y TCHC se evidencia imágenes mixtas de esclerosis ósea y hueso necrótico en el área de hueso alveolar y la base de la mandíbula, la presencia de secuestro óseo con compromiso del canal mandibular y presencia de fractura patológica, con manifestaciones clínicas de hueso expuesto en región de hueso alveolar, con drenaje purulento, parestesia y presencia de fistula.<sup>40</sup> Tabla 3 (Anexo 1)

Entre los diagnósticos diferenciales de la osteonecrosis por bifosfonatos tenemos a la osteomielitis, metástasis ósea, osteoradionecrosis y osteosarcoma, las mismas que son

evaluadas según la densidad, la exposición ósea, los secuestros, los bordes y la reacción perióstica.

En cuanto a la densidad todas son líticas, esclerosantes o mixtas, siendo el osteosarcoma lítica si es condroblástico. La exposición ósea ausente en estadio “0” de la osteonecrosis, en metástasis y en osteosarcoma, pudiendo también estar ausente en osteomielitis. Los secuestros son frecuentes en osteonecrosis, osteomielitis y osteoradionecrosis, siendo infrecuentes en matástasis ósea y osteosarcoma. Los bordes son regulares y de aspecto “apolillado” en todos los casos, siendo además permeativos en matástasis ósea y osteosarcoma. La reacción perióstica puede existir en todos los casos y son de bordes lisos u ondulantes, en metástasis ósea y osteosarcoma pueden ser además en “sol naciente” o irregular.<sup>16</sup> Tabla 4 (Anexo 1)

#### IV.DISCUSIÓN.

Los BF son moléculas similares al pirofosfato inorgánico y se obtiene mediante la sustitución de una molécula de oxígeno por una de carbono entre dos fosfatos, <sup>41, 42</sup> la cual le da gran capacidad de depositarse en el tejido óseo, por lo que se usa para disminuir la resorción ósea en enfermedades como osteoporosis, hipercalcemia maligna, metástasis líticas, mieloma múltiple, enfermedad de Paget entre otros.<sup>41</sup> Esto es respaldado por un artículo realizado en Madrid por Vicente *et al.* que detalla que este cambio a carbono le confiere la dificultad de ser degradable además de su alta afinidad para unirse a cristales de hidroxiapatita y de esta manera ser útil para las enfermedades ya mencionadas.<sup>43</sup>

Se administra por vía oral y endovenosa, siendo la vía endovenosa la de mayor absorción al hueso que la vía oral en un porcentaje treinta veces mayor.<sup>4, 44</sup>

En cuanto a su farmacocinética los bifosfonatos tienen una vida media de entre 30 minutos y 2 horas. Se depositan donde hay mayor metabolismo óseo, pudiendo permanecer hasta 10 años. Su mayor concentración se encuentra en la orina y la saliva y puede producir insuficiencia renal entre otras enfermedades; Además de la osteonecrosis mandibular.<sup>20</sup> Si bien hay estudios que describen la relación entre la administración por vía oral y la toxicidad renal, esto difiere con el artículo realizado en Madrid por Vicente quien relata que no hay relación establecida entre el deterioro de función renal con el uso de bisfosfonatos vía oral además de tener una baja relación ante la presencia de osteonecrosis de la mandíbula, sin embargo, es considerado un factor de riesgo favorecedor cuando se utiliza los bifosfonatos por vía endovenosa.<sup>43</sup>

Los bifosfonatos tienen como mecanismo de acción la disminución de la resorción ósea inhibiendo la acción de los osteoclastos, además induce la apoptosis de los osteoclastos, acción antiangiogénica y altera el remodelado óseo fisiológico. Dichas acciones generan fragilidad sobre el hueso además de incapacidad en la reparación de micro fracturas por

estrés repetitivo, asociado esto a la irrigación terminal de la mandíbula, convierte a esta zona propensa a osteonecrosis del hueso, tal como lo mencionan Assael et al.<sup>45</sup>

Los Bifosfonatos, además, actúan inhibiendo el ciclo celular de la queratina, retrasando los fenómenos reparativos de la mucosa.<sup>42</sup> Esto concuerda con un estudio realizado en Madrid por Vital M. et al. La cual describe que los bifosfonatos actúan desregularizando el metabolismo óseo a nivel celular alterando la apoptosis y reclutamiento asimismo la actividad de los osteoblastos, molecular alterando la función osteoclástica mediante la interacción con enzimas intracelulares y finalmente la tisular disminuyendo el recambio óseo.<sup>2</sup>

La American Society for Bone and Mineral Research (ASBMR) define a la osteonecrosis de los maxilares como área de hueso expuesto por más de 8 semanas en un paciente tratado con bifosfonatos. La prevalencia de osteonecrosis de maxilares por bifosfonatos es del 10%. La aparición de esta enfermedad puede ocurrir a los 4 meses iniciado el tratamiento con este fármaco.<sup>42, 46</sup> El primer estudio que demuestra la relación entre la osteonecrosis y este fármaco fue realizado en el 2003 por Marx y desde ese momento varios autores se han involucrado con el tema, obteniendo resultados similares.<sup>20</sup> En el año 2005 Durie et al. Publicó los resultados de una revisión realizada por la fundación internacional Mieloma sobre los factores de riesgo de la osteonecrosis de los maxilares dentro de los cuales está el uso prolongado de los bifosfonatos, asimismo otro estudio realizado el mismo año por Otolina et al realizó un estudio retrospectivo donde describe los mismos resultados<sup>47</sup>. Dentro de los estudios más recientes que concuerdan con lo descrito, se realizó un estudio en Colombia por la autora Cortés *et al.*<sup>14</sup> la cual describe que el riesgo de osteonecrosis mandibular es significativamente mayor en el uso de bifosfonatos vía intravenoso seguido de otros factores como los traumas quirúrgico y neoplasias.

La Asociación Americana de Cirugía Maxilofacial (AAMOS) dió una clasificación para la osteonecrosis relacionada a bifosfonatos teniendo en cuenta variables como la exposición, necrosis del hueso, lesiones osteolíticas, sintomatología y presencia de infección para la cual utilizaron diferentes estadios según el crecimiento de dichas variables esta va desde el estadio cero hasta el estadio tres. Siendo el estadio cero determinado por ausencia de exposición ósea y el estadio tres determinado por la extensión de exposición ósea esta se presenta más allá del alveolo con fractura patológica y fístula sub-cutánea <sup>3,7</sup>. Por otro lado un estudio realizado por Bagan J. *et al.*<sup>48</sup> Difiere en la división de sus estadios ya que subdivide el estado dos en 2A y 2B éstas se diferencian en que el estadio dos A se controla con tratamiento y el estadio 2B no se controla con tratamiento. Esta clasificación es distinta a la clasificación de la (AAMOS) ya que añade intervención en cada estadiaje.<sup>49</sup>

Es importante para un diagnóstico preciso el uso de radiografías y así verificar la presencia de osteonecrosis maxilar, de esta manera evaluar en qué estadio se encuentra e intervenir eficazmente con el tratamiento adecuado. Dentro de la amplia gama de diagnóstico por imagen el de mayor preferencia es la tomografía computadorizada de haz cónico ya que ofrece mayor ventaja sobre las demás por su información más nítida que en algunos casos como en las radiografías pueden ser confusas.<sup>50</sup> Esto concuerda con un artículo realizado en España por el autor Velasco la cual sugiere el uso de tomografía computadorizada de haz cónico ya que es una herramienta útil frente a la necrosis ósea.

## V. CONCLUSIONES.

1. El conocimiento de la fisiología ósea a nivel de la biología molecular ha permitido entender mejor el sistema y explorar un interesante sendero en la investigación para nuevos planes terapéuticos.
2. En esta revisión se concluye que no existe diferencias imagenológicas entre la ONMBF y enfermedades como osteomielitis y osteoradionecrosis, pero sí podrían existir diferencias con metástasis y osteosarcoma en etapas avanzada.
3. La toxicidad de los BF depende de los radicales nitrogenados, de la vía de administración y del tiempo de tratamiento; además, también de los factores de riesgo, siendo los tratamientos dentales invasivos los más frecuentes.
4. La evaluación clínica es una gran ayuda en el diagnóstico de enfermedades con características imagenológicas similares.

## VI. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Caballero K, Alvarez MdP, Centurión K, Reyes G, Alarcón-Palacios M. Bisfosfonatos en cirugía oral: Revisión de literatura. *Rev Estomatol Herediana* 2013;23(4):230-35.
2. Vidal MA, Medina C, Torres LM. Seguridad de los bifosfonatos. *Revista de la Sociedad Española del Dolor* 2011;18:43-55.
3. Aghaloo T, Hazboun R, Tetradis S. Pathophysiology of Osteonecrosis of the Jaws. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am* 2015;27(4):489-96.
4. Ruggiero SL. Diagnosis and Staging of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am* 2015;27(4):479-87.
5. Treister NS, Friedland B, Woo SB. Use of cone-beam computerized tomography for evaluation of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2010;109(5):753-64.
6. Guggenberger R, Koral E, Zemmann W, et al. Cone beam computed tomography for diagnosis of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: evaluation of quantitative and qualitative image parameters. *Skeletal Radiol* 2014;43(12):1669-78.
7. Lazar A, Hedesiu M, Aranka I, et al. Imaging Findings of Bisphosphonates-Associated Osteonecrosis of Jaw: Literature Review and Report of 3 Cases; 2016.
8. Woo SB, Hellstein JW, Kalmar JR. Narrative [corrected] review: bisphosphonates and osteonecrosis of the jaws. *Ann Intern Med* 2006;144(10):753-61.
9. Fleisher KE, Welch G, Kottal S, et al. Predicting risk for bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: CTX versus radiographic markers. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2010;110(4):509-16.
10. Diniz-Freitas M, Fernandez-Montenegro P, Fernandez-Feijoo J, et al. Mandibular cortical indices on cone-beam computed tomography images in osteoporotic women on treatment with oral bisphosphonates. *Gerodontology* 2016;33(2):155-60.
11. Torres SR, Chen CS, Leroux BG, et al. Mandibular cortical bone evaluation on cone beam computed tomography images of patients with bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2012;113(5):695-703.
12. Barragan-Adjemian C, Lausten L, Ang DB, et al. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: model and diagnosis with cone beam computerized tomography. *Cells Tissues Organs* 2009;189(1-4):284-8.
13. Singer SR, Mupparapu M. Plain film and CBCT findings in a case of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *Quintessence Int* 2009;40(2):163-5.
14. Cortés-Motta MC, Grisales RF. <Osteonecrosis de los maxilares: fisiopatología, diagnóstico y tratamiento>. *CES Odontología* 2016;29:65-77.
15. Hamadeh IS, Ngwa BA, Gong Y. Drug induced osteonecrosis of the jaw. *Cancer Treat Rev* 2015;41(5):455-64.
16. Sartori P, Rajcovich G, Taborda N, Saleme Daza MC, Nally C. Osteonecrosis del maxilar inferior por bifosfonatos. Presentación de caso. *Revista Argentina de Radiología* 2015;79(1):40-46.
17. Olutayo J, Agbaje JO, Jacobs R, et al. Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw Bone: Radiological Pattern and the Potential Role of CBCT in Early Diagnosis. *J Oral Maxillofac Res* 2010;1(2):e3.
18. Dodson TB. The Frequency of Medication-related Osteonecrosis of the Jaw and its Associated Risk Factors. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am* 2015;27(4):509-16.
19. Clarke B. Normal bone anatomy and physiology. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3 Suppl 3:S131-9.

20. Marx RE. A decade of bisphosphonate bone complications: what it has taught us about bone physiology. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2014;29(2):e247-58.
21. Metzler P, Zemmann W, Lübbers H-T, et al. Bone mineral density measurements performed by cone-beam computed tomography in the bisphosphonate-related osteonecrosis-affected jaw; 2012.
22. Sun X, Wei B, Peng Z, et al. Protective effects of *Dipsacus asper* polysaccharide on osteoporosis in vivo by regulating RANKL/RANK/OPG/VEGF and PI3K/Akt/eNOS pathway. *Int J Biol Macromol* 2019;129:579-87.
23. Alfaqih MA, Bashir N, Saadeh R, et al. Dysregulation of the RANKL/RANK/OPG axis in thalassemia intermedia patients. *BMC Res Notes* 2018;11(1):534.
24. Luis Neyro J, Jesus Cancelo M, Palacios S. [Inhibition of RANK-L in the pathophysiology of osteoporosis. Clinical evidences of its use]. *Ginecol Obstet Mex* 2013;81(3):146-57.
25. Ferrer Cañabate J, Tovar I, Martínez P. Osteoprotegerina y Sistema RANKL/RANK: ¿el futuro del metabolismo óseo? *Anales de Medicina Interna* 2002;19:5-8.
26. Giribone J, Catagnetto P. Osteonecrosis de los maxilares inducida por bifosfonatos: lo que el odontólogo debe saber hoy: pautas y protocolos. *Odontoestomatología* 2013;15:45-58.
27. Sosa-Henriquez M, de Tejada Romero G, Bagan J, et al. Osteonecrosis de los maxilares: Documento de consenso; 2009.
28. Caballero K, Alvarez MdP, Centurión K, Reyes G, Alarcón-Palacios M. Bisfosfonatos en cirugía oral: Revisión de literatura. *Revista Estomatológica Herediana* 2013;23(4):230-35.
29. Pazianas M, Miller P, Blumentals WA, Bernal M, Kothawala P. A review of the literature on osteonecrosis of the jaw in patients with osteoporosis treated with oral bisphosphonates: prevalence, risk factors, and clinical characteristics. *Clin Ther* 2007;29(8):1548-58.
30. Grimm S, Walter C, Pabst A, et al. Effect of compressive loading and incubation with clodronate on the RANKL/OPG system of human osteoblasts. *J Orofac Orthop* 2015;76(6):531-42.
31. Gómez Clavel J. Osteonecrosis asociada a bifosfonatos: su influencia en la práctica odontológica. *REVISTA ADM* 2009;65(4):36 - 43.
32. Fournier P, Boissier S, Filleur S, et al. Bisphosphonates inhibit angiogenesis in vitro and testosterone-stimulated vascular regrowth in the ventral prostate in castrated rats. *Cancer Res* 2002;62(22):6538-44.
33. González Magaña F, Rodríguez, E, López, S Aguilar, M, Meléndez, K. Tratamiento de la osteonecrosis de los maxilares. Casos clínicos y revisión bibliográfica. *Revista Mexicana de Cirugía Bucal y Maxilofacial* 2015 11( 3):100-09.
34. Capote M MA, Sánchez C, Cedeño JA. Consideraciones en el tratamiento odontológico de pacientes en terapia con bifosfonatos. *Acta Odontológica Venezolana* 2011;49(4):1-7.
35. Smidt A, Lipovetsky-Adler M, Sharon E. Forced eruption as an alternative to tooth extraction in long-term use of oral bisphosphonates: review, risks and technique. *J Am Dent Assoc* 2012;143(12):1303-12.
36. Murray DJ, Vesely MJ, Novak CB, et al. Bisphosphonates and avascular necrosis of the mandible: case report and review of the literature. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2008;61(1):94-8.
37. Yarom N, Lazarovici TS, Whitefield S, et al. Rapid onset of osteonecrosis of the jaw in patients switching from bisphosphonates to denosumab. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2018;125(1):27-30.
38. Agrillo A, Filiaci F, Ramieri V, et al. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ): 5 year experience in the treatment of 131 cases with ozone therapy. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2012;16(12):1741-7.

39. Aljohani S, Fliefel R, Ihbe J, et al. What is the effect of anti-resorptive drugs (ARDs) on the development of medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ) in osteoporosis patients: A systematic review. *J Craniomaxillofac Surg* 2017;45(9):1493-502.
40. Trujillo A DA, Manfron A. Características radiográficas de pacientes com osteonecrose por bifosfonato *Revista gestao & saúde* 2017;17(2):23-29.
41. Garcia-Ferrer L, Bagan JV, Martinez-Sanjuan V, et al. MRI of mandibular osteonecrosis secondary to bisphosphonates. *AJR Am J Roentgenol* 2008;190(4):949-55.
42. Gomez Font R, Martinez Garcia ML, Olmos Martinez JM. Osteochemonecrosis of the jaws due to bisphosphonate treatments. Update. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2008;13(5):E318-24.
43. Torregrosa JV, Ramos AM. [Use of bisphosphonates in chronic kidney disease]. *Nefrologia* 2010;30(3):288-96.
44. Wilde F, Heufelder M, Lorenz K, et al. Prevalence of cone beam computed tomography imaging findings according to the clinical stage of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2012;114(6):804-11.
45. Assael LA. Oral bisphosphonates as a cause of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: clinical findings, assessment of risks, and preventive strategies. *J Oral Maxillofac Surg* 2009;67(5 Suppl):35-43.
46. Khosla S, Burr D, Cauley J, et al. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Miner Res* 2007;22(10):1479-91.
47. Jaimes M, Chaves Netto HDdM, Olate S, Chaves MdGAM, Barbosa JRdA. Bifosfonatos y Osteonecrosis de los Maxilares: Consideraciones Sobre su Tratamiento. *International Journal of Morphology* 2008;26:681-88.
48. Bagan L, Jimenez Y, Leopoldo M, Murillo-Cortes J, Bagan J. Exposed necrotic bone in 183 patients with bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: Associated clinical characteristics. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2017;22(5):e582-e85.
49. Ata-Ali F, Ata-Ali J, Flichy-Fernandez AJ, Bagan JV. Osteonecrosis of the jaws in patients treated with bisphosphonates. *J Clin Exp Dent* 2012;4(1):e60-5.
50. Guo Y, Wang D, Wang Y, Peng X, Guo C. Imaging features of medicine-related osteonecrosis of the jaws: comparison between panoramic radiography and computed tomography. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2016;122(2):e69-76.
51. Velasco Torres M. Estudio morfométrico de las variables anatómicas que influyen en procedimientos quirúrgicos en maxilares mediante técnicas de tomografía computarizada de haz cónico [España: Universidad de Granada; 2016].

## ANEXOS 1: TABLAS

### Tabla 1: Tipos de bifosfonatos aprobados por la FDA

Bifosfonato	Indicación Primaria	Contenido de Nitrógeno	Dosis	Vía de Administración	Potencia Relativa
Etidronato	Enfermedad de Paget	No	300mg diarios/6 meses	Oral	1
Tiludronato	Enfermedad de Paget	No	400 mg diarios/3 meses	Oral	50
Alendronato	Osteoporosis	Si	10 mg/ días 70 mg/ semana	Oral	1000
Residronato	Osteoporosis	Si	5 mg/ día 35 mg/ semana	Oral	1000
Ibandronato	Osteoporosis	Si	2.5 mg/ día 150 mg/mes	Oral	1000
Pamidronato	Metástasis Ósea	Si	90 mg/ 3 semanas	Intravenosa	1000-5000
Zolendronato	Metástasis Ósea	Si	4 mg/ 3 semanas	Intravenosa	1000*

**Fuente: Tomado de Cortes-Motta MC *et al.*<sup>14</sup>**

**Tabla 2: Estadios de ONMBF según la AAMOS**

Estadios de alarma	Estados de ONMBF
Estadio 0	No hay apariencia de exposición/necrosis del hueso- pequeñas lesiones osteolíticas en la radiografía
Estadio 1	Exposición hueso de un cuadrante o menos, sin osteólisis más allá del alveolo-asintomático, no hay presencia de infección
Estadio 2	Exposición de hueso en dos o mas cuadrantes, sin evidencia de osteólisis más allá del alveolo-presencia de infección( dolor- inflamación)
Estadio 3	Extensión de exposición de hueso más allá del alveolo, fractura patológica, fístula subcutánea

**Fuente: Tomado de Ruggiero SL *et al.*<sup>4</sup>**

**Tabla 3: Clasificación radiográfica de ONMBF**

Estadio	Manifestaciones clínicas	Hallazgos radiológicos	Exámenes de rayos X usado

<b>I</b>	No hay manifestaciones	El engrosamiento del hueso alveolar y focos esclerosis cortical que se extiende desde la basal mandibular.	Periapical / CBCT
<b>II</b>	Malestar, hueso expuesto en la mandíbula posterior y lingual.	El engrosamiento del hueso cortical.	CBCT
<b>III</b>	Dolor, hueso expuesto en la región del hueso alveolar.	Imágenes mixtas de esclerosis ósea y hueso necrótico en el área de hueso alveolar y la base de la mandíbula y la presencia de secuestro óseo.	Pan / CBCT
<b>IV</b>	Hueso expuesto en la región del hueso alveolar, drenaje purulento, parestesia y la presencia de fístula.	Imágenes mixtas de esclerosis ósea y hueso necrótico en el área de hueso alveolar y la base de la mandíbula, la presencia de secuestro óseo, invasión canal de la mandíbula y la presencia de fractura patológica	Pan / CBCT

**Fuente:** Tomado de Olutayo J *et al.*<sup>17</sup>

**Tabla 4: Diagnósticos diferenciales de la osteonecrosis inducida por bifosfonatos.**

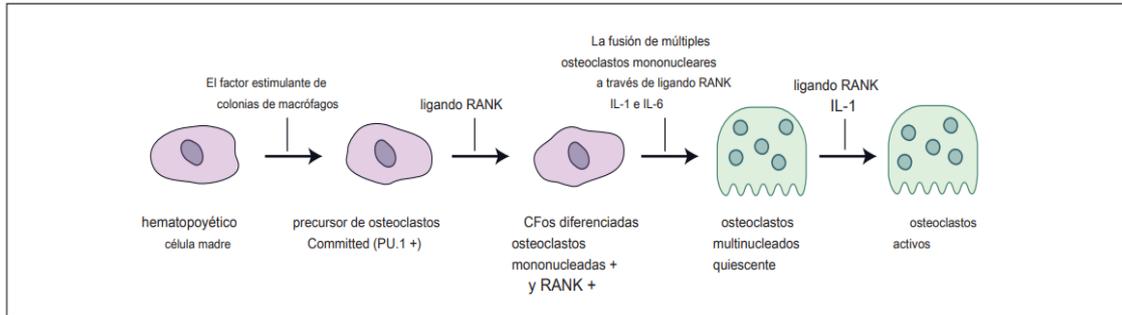
Diagnóstico	ONMBF	OM	Metástasis	ORN	Osteosarcoma

<b>Densidad</b>	Lítica, esclerosa, o mixta	Lítica, esclerosa, o mixta	Lítica, esclerosa, o mixta	Lítica, esclerosa, o mixta	Lítica (si es condroblástico), esclerosa, o mixta
<b>Hueso Expuesto</b>	Si ( no en el estadio 0)	Si o no	No	Si	No
<b>Secuestro/ Involucro</b>	Frecuente	Frecuente	Infrecuente	Infrecuente	Frecuente
<b>Bordes</b>	Regulares/ Apolillados	Regulares/ Apolillados	Regulares/ Apolillados/ Permeativos	Regulares/ Apolillados	Regulares/ Apolillados/ Permeativos
<b>Reacción Perióstica</b>	Puede existir. De bordes lisos u ondulantes	Puede existir. De bordes lisos u ondulantes	Puede existir. De bordes lisos u ondulantes, en "sol naciente" o irregular	Puede existir. De bordes lisos u ondulantes	Puede existir. De bordes lisos u ondulantes, en "sol naciente" o irregular

**Fuente: Tomado de Sartori P *et al.*<sup>16</sup>**

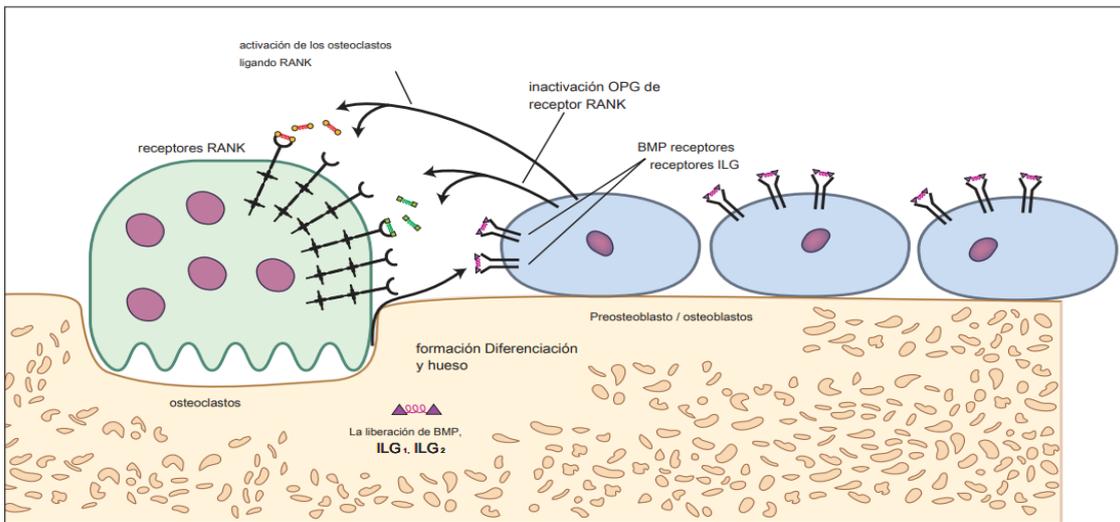
## **ANEXOS 2: FIGURAS**

**Figura 1: Proceso de maduración del osteoclasto**



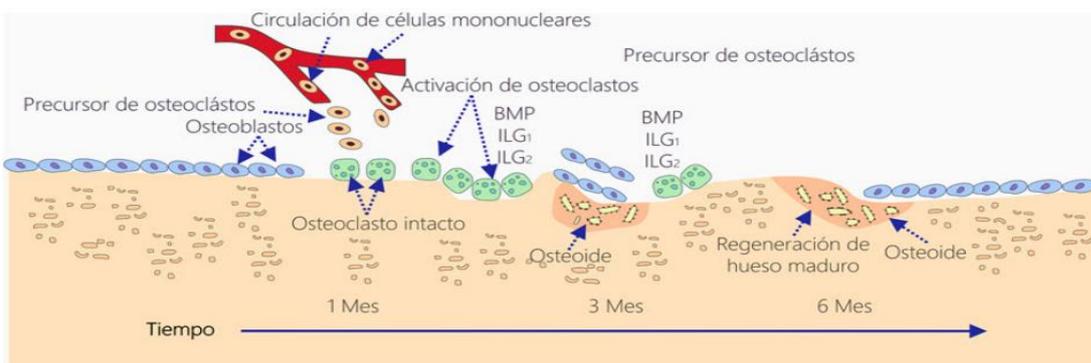
Fuente: Tomado de Marx RE *et al.*<sup>20</sup>

Figura 2: Mecanismo de acción de la OPG



Fuente: Tomado de Marx RE *et al.*<sup>20</sup>

Figura 3: Remodelado óseo



Fuente: Tomado de Marx RE *et al.*<sup>20</sup>