

**“CARACTERIZACIÓN DEL USO DE MEDICAMENTOS ANTIRRESORTIVOS Y SU
PREDISPOSICIÓN AL RIESGO DE OSTEONECROSIS MAXILOMANDIBULAR”**

ESTUDIO RETROSPECTIVO EN LA BASE DE DATOS DE PACIENTES ATENDIDOS
EN LA UNIDAD DE REUMATOLOGÍA DEL HOSPITAL ROOSEVELT, DEL AÑO 2015 AL
2019.

Tesis presentada por:

César Andrés Cotom Toc

Ante el Tribunal Examinador de la Facultad de Odontología de la
Universidad de San Carlos de Guatemala, que práctico el Examen
General Público, previo a optar al título de:

“CIRUJANO DENTISTA”

Guatemala, Abril 2023.

“CARACTERIZACIÓN DEL USO DE MEDICAMENTOS ANTIRRESORTIVOS Y SU PREDISPOSICIÓN AL RIESGO DE OSTEONECROSIS MAXILOMANDIBULAR”

ESTUDIO RETROSPECTIVO EN LA BASE DE DATOS DE PACIENTES ATENDIDOS EN LA UNIDAD DE REUMATOLOGÍA DEL HOSPITAL ROOSEVELT, DEL AÑO 2015 AL 2019.

Tesis presentada por:

César Andrés Cotom Toc

Ante el Tribunal Examinador de la Facultad de Odontología de la Universidad de San Carlos de Guatemala, que práctico el Examen General Público, previo a optar al título de:

“CIRUJANO DENTISTA”

Guatemala, Abril 2023.



TRIBUNAL PARA EXAMEN PÚBLICO
JUNTA DIRECTIVA DE LA FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

BR. CÉSAR ANDRÉS COTOM TOC carnet: 201403057

FECHA: Guatemala, 10 de abril de 2023

Decano:	Dr. Kenneth Roderico Pineda Palacios
Vocal Primero:	Dr. Otto Raúl Torres Bolaños
Vocal Segundo:	Dr. Sergio Armando García Piloña
Vocal Tercero:	Dr. Edgar Adolfo Guzmán Lemus
Vocal Cuarto:	Br. Oscar Alberto Orellana Aguilar
Vocal Quinto:	Br. Erick Ricardo Martínez Recinos
Secretario Académico:	Dr. Oscar Aníbal Taracena Monzón

TRIBUNAL QUE PRACTICÓ EL EXAMEN GENERAL PUBLICO

Decano:	Dr. Kenneth Roderico Pineda Palacios
Vocal Primero:	Dr. Sergio Armando García Piloña
Vocal Segundo:	Dra. Claudeth Recinos Martínez
Vocal Tercero:	Dr. Víctor Hugo Lima Sagastume
Secretario Académico:	Dr. Oscar Aníbal Taracena Monzón

AUTORIZADO:


Dr. Oscar Aníbal Taracena Monzón
SECRETARIO CADÉMICO



ACTO QUE DEDICO

- A DIOS:** Por la vida salud y familia que me ha dado; por ser esa fuerza y respiro que siempre ha estado en cada momento importante de mi vida, con quien siempre he podido contar y quien me dio esa resiliencia y protección a lo largo de la carrera, al no dejarme solo y quien siempre fue pilar importante para conseguir esta meta, al brindarme además las diferentes herramientas, valores, capacidades y dones para la vida.
- A MIS PADRES:** Lic. César Roberto Cotom Coyoy y Dra. Glenda Clarivel Toc Ixcaraguá por haber guiado mi vida y formación integral desde que nací, dándome lo mejor que han podido y siendo ejemplo de perseverancia para la vida al brindarme su esfuerzo del día a día con el afán de lograr un mejor futuro y vida para mí. Los amo, por ello quiero que sepan que cada logro y objetivo que cumpla y vaya a lograr será dedicado a ustedes como agradecimiento a todo lo que han hecho por mí, los quiero con todo el corazón que es pequeño en comparación a lo que ustedes se merecen.
- A MIS HERMANOS:** Roberto Alejandro Cotom Toc y Glenda Lucía Cotom Toc por ayudarme a lo largo de la carrera y en momentos difíciles, con buenos consejos y obras para poder seguir adelante; recordándome de los buenos momentos que día a día se pueden vivir y que formaron parte fundamental para este éxito que pude conseguir, los quiero mucho.
- A MIS ABUELOS:** Que en paz descansen, por haber sido unas grandes personas de ejemplo para mí, por su gran resiliencia, al nunca darse por vencidos en luchar contra corriente y marea para sacar valentía ante las adversidades durante el tiempo que estuvieron en vida y poder ser base para forjar un nieto como yo; se los agradezco de todo corazón, que Dios los tenga en la vida eterna, siempre tendrán un espacio en mi corazón mamá José, papá Libo, papá Beto y mamá Luz.
- A MI FAMILIA:** Por ser parte de mi formación y por el cariño que siempre me han dado estando atentos a mi persona y ayudándome para obtener este logro.

A MIS AMIGOS:

Por haberme dado momentos increíbles e inolvidables dentro de la facultad y fuera de la facultad; por su cariño, alegría y amistad. A Hjalmar, Kikin, José, Lucí y Andrea por haber estado en tiempos difíciles de mi vida en la facultad y darme ese empujón para seguir adelante, apoyándome en mis decisiones y dándome consejos que siempre atesorare, así como a mis amigos de toda la vida Roberto Aparicio, Mercedes, Pablo y José al estimularme a crecer y creer que en la vida no hay límites más que uno mismo.

TESIS QUE DEDICO

- A DIOS:** Por esa increíble fuerza y resiliencia que me dio a lo largo de la carrera y durante la elaboración de la Tesis, al permitirme tomar las decisiones correctas sin importar a lo que hubiera que enfrentarse y por sacar adelante todas esas decisiones y metas.
- A MIS PADRES:** Por enseñarme que el amor y la pasión viene representado de distintas formas y que debo aprovechar la formación que ellos me inculcaron para saber distinguir lo que está bien y está mal, así como enseñarme responsabilidad y dedicación en cada objetivo que me proponga para enfrentar cada adversidad que se tenga en conseguirlo.
- A MI HERMANO:** Roberto Alejandro Cotom Toc por su apoyo y momentos vividos durante la carrera y la vida, que de todo se puede aprender y que tarde o temprano se consiguen los objetivos estando tranquilo.
- A MI HERMANA:** Glenda Lucía Cotom Toc, porque siempre me ha dado apoyo moral y conciencia, una hermana luchadora que nunca se da por vencida, y que además también me ha enseñado que las cosas se pueden hacer bien y que de todo se aprende, la quiero mucho es usted mi confidente y además fuerza y estímulo para siempre dar lo mejor de mí y saber que nuestra formación siempre será nuestra aliada, así como el amor y la hermandad.
- A TÍOS Y PRIMOS:** Por sus consejos y apoyo durante estos últimos años vividos con mi familia, los quiero mucho porque no me han dejado a mí y a mi familia solos, gracias por poner en práctica lo bueno enseñado por mis abuelos y por todos esos momentos alegres que hemos vivido.
- A ANDREA Y HJALMAR:** Por sus consejos y ánimos durante la elaboración de la tesis y por compartir nuestros logros finales de la carrera juntos, al mantenerme con ánimo, moral, ética y dedicación todo el tiempo.

A MIS ASESORES: Dr. Bruno Manuel Humberto Wehncke Azurdia, Dra. Claudeth Recinos Martínez y Dr. Maynor Alberto Herrera Méndez por haberme aconsejado, enseñado y valorado durante estos últimos años, así como por sus paciencias y haber compartido todos sus conocimientos durante la carrera y la elaboración de esta tesis; por ser grandes profesionales y docentes de humildad y de gran capacidad, es una suerte que la facultad los tenga en sus filas.

A LA UNIDAD DE REUMATOLOGÍA Y AL HOSPITAL ROOSEVELT: Por haberme recibido junto a mi compañera bajo la asesoría del Dr. Maynor Herrera, y darme la oportunidad con la ayuda y colaboración de su coordinador Dr. Edgar Ricardo Arriola Zabala, catedráticos, residentes, enfermeras y personal administrativo en elaborar esta tesis, al haber ayudado y aportado con sus conocimientos, amistad, empatía, colaboración, y principalmente entendimiento; se los agradezco eternamente.

A MIS REVISORES: Dr. Ricardo Antonio Sánchez Ávila y Dr. Víctor Hugo Lima Sagastume, les agradezco sus enseñanzas y los diferentes puntos de vista que lograron inculcar en mi en la elaboración de esta tesis, y lo importante que es estar actualizado y al día con los diferentes temas que a los cirujanos dentistas nos competen, así como también darme la tutela y ayuda durante la elaboración de esta tesis y darme el apoyo junto a la Dra. Carmen Lorena Ordoñez Samayoa para poder haber incluso conocido al Dr. Román Carlos Bregni, quien lastimosamente ya no pudo ver el resultado de esta tesis, pero sus enseñanzas seguirán recorriendo el mundo y la profesión.

A LA UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA: Por ser mi alma mater que sin ella no hubiera podido cursar la carrera de cirujano dentista, a pesar de tener sus altas y bajas me dio oportunidades que en ningún otro lado hubiera podido realizar, en especial con esta tesis.

HONORABLE TRIBUNAL EXAMINADOR

Tengo el honor de someter a su consideración mi trabajo de tesis titulado y subtitulado:

**“CARACTERIZACIÓN DEL USO DE MEDICAMENTOS ANTIRRESORTIVOS Y SU
PREDISPOSICIÓN AL RIESGO DE OSTEONECROSIS MAXILOMANDIBULAR”**

ESTUDIO RETROSPECTIVO EN LA BASE DE DATOS DE PACIENTES ATENDIDOS
EN LA UNIDAD DE REUMATOLOGÍA DEL HOSPITAL ROOSEVELT, DEL AÑO 2015 AL
2019.

Conforme lo demandan los estatutos de la Facultad de Odontología de la Universidad de
San Carlos de Guatemala, previo a optar al título de:

CIRUJANO DENTISTA

Y ustedes distinguidos miembros del Honorable Tribunal Examinador, reciban mis más
altas muestras de consideración y respeto.

ÍNDICE

1. Sumario	1
2. Introducción	2
3. Antecedentes	4
4. Planteamiento del problema	8
5. Justificación	9
6. Marco teórico	11
6.1. Tejido y remodelado óseo fisiológico	11
6.1.1. Tejido óseo	11
6.1.1.1. Tipo de células presentes en tejido óseo	11
6.1.1.2. Vitaminas, minerales, oligoelementos y su relación con el metabolismo óseo.	14
6.2. Remodelado óseo fisiológico	15
6.2.1. Depósito y resorción ósea	15
6.2.1.1. Depósito óseo	15
6.2.1.2. Resorción ósea	15
6.2.2. Activación e inhibición de los osteoclastos	15
6.2.3. Resorción ósea del componente inorgánico del hueso	16
6.2.4. Resorción ósea del componente orgánico del hueso	16
6.3. Alteraciones y enfermedades del metabolismo óseo	17
6.3.1. Osteoporosis	18
6.3.2. Osteomalacia	24
6.3.3. Enfermedad de Paget u osteopatía de Paget	25
6.3.4. Osteogénesis imperfecta	25
6.3.5. Osteopenia	27
6.3.6. Artritis reumatoide	27
6.3.7. Menopausia y tratamiento hormonal posmenopáusico	28
6.3.8. Trastornos neoplásicos	29
6.4. Medicamentos antirresortivos	32
6.4.1. Definición	32
6.4.2. Bifosfonatos	33
6.4.2.1. Historia	33
6.4.2.2. Estructura química y clasificación	33
6.4.2.3. Farmacodinámica y farmacocinética de los bifosfonatos	35
6.4.2.3.1. Mecanismo de acción	35
6.4.2.3.2. Vía de administración	37
6.4.2.3.3. Vía de eliminación	37
6.4.2.4. Tipos de bifosfonatos antirresortivos que pueden generar osteonecrosis maxilomandibular	38
6.4.2.5. Efectos adversos	40
6.4.3. Anticuerpos monoclonales	40
6.4.3.1. Historia	41
6.4.3.2. Estructura química y clasificación	42
6.4.3.3. Farmacodinámica y farmacocinética de los anticuerpos monoclonales	47
6.4.3.3.1. Mecanismo de acción	47
6.4.3.3.2. Vía de administración	48

6.4.3.3.3. Mecanismo de eliminación	48
6.4.3.4. Tipos de anticuerpos monoclonales antirresortivos asociados a osteonecrosis maxilomandibular por medicamentos	50
6.4.3.4.1. Denosumab	50
6.4.3.4.1.1. Mecanismo de acción	50
6.4.3.4.1.2. Efectos del denosumab sobre la histología ósea, microarquitectura y mineralización	51
6.4.3.4.1.3. Mecanismo de eliminación del denosumab	51
6.4.3.5. Efectos adversos	54
6.5. Osteonecrosis maxilomandibular asociado a medicamentos	55
6.5.1. Factores de riesgo y fisiopatología relacionada a la Osteonecrosis maxilomandibular asociada a medicamentos	57
6.5.2. Estadios clínicos y tratamiento	61
6.5.3. Prevención	62
7. Objetivos	67
7.1. Objetivo general	67
7.2. Objetivos específicos	67
8. Operacionalización de variables	68
9. Metodología	70
9.1. Tipo y diseño de investigación	70
9.2. Unidad de análisis	70
9.3. Población	70
9.4. Muestra	70
9.5. Criterios de inclusión	70
9.6. Criterios de exclusión	70
10. Selección del personal	71
11. Materiales de la investigación	72
12. Técnicas y procedimientos	73
13. Resultados	76
14. Discusión de resultados	83
15. Conclusiones	90
16. Recomendaciones	92
17. Limitaciones del estudio	93
18. Consideraciones finales	96
19. Ética de investigación	97
20. Glosario	98
21. Referencias bibliográficas	104
22. Anexos	113

1. SUMARIO

La osteonecrosis maxilomandibular por medicamentos es un síndrome complejo, caracterizado por la muerte de tejido óseo y asociado al uso de medicamentos antirresortivos, que inhiben la resorción en el proceso constante del remodelado y formación ósea; son usados para disminuir la incidencia de fracturas óseas en pacientes con osteoporosis, en estrecha relación con condiciones post-menopáusicas y otras enfermedades óseas y reumatológicas. En Guatemala existe una escasa información sobre el uso de medicamentos antirresortivos y su predisposición a osteonecrosis maxilomandibular, evidenciando una brecha de desinformación y falta de comunicación entre médicos y odontólogos, sobre el uso consciente, razonado y correcto manejo de pacientes bajo terapias antirresortivas. El presente estudio, tiene un diseño no experimental, transeccional descriptivo-analítico, retrospectivo y tuvo como objetivo determinar la caracterización del uso de los medicamentos antirresortivos que pueden predisponer el riesgo de padecer osteonecrosis maxilomandibular asociado a medicamentos, verificando su prescripción y registro en la Unidad de Reumatología del Departamento de Medicina Interna del Hospital Roosevelt, entre los años 2015 al 2019; evidenciando las principales causas de consumo, edad y sexo con mayor prescripción, así como, el diagnóstico de osteonecrosis maxilomandibular. Y de esta forma, concientizar el manejo interdisciplinario entre médicos y odontólogos, para mejorar la atención del paciente y prevenir la osteonecrosis maxilomandibular.

El estudio está conformado por 4,233 registros médicos, que por limitaciones encontradas 3,135 fueron inclusivos en esta investigación. Se demostró que el 0.13% de los registros, están bajo terapias antirresortivas, específicamente con bifosfonatos intravenosos y orales en dosis variables, dependiendo de la potencia y farmacodinamia del bifosfonato. La edad frecuente en el consumo de medicamentos antirresortivos abarca entre las edades de 48-81 años, prescrito únicamente en mujeres con osteoporosis, osteoartritis y lupus eritematoso sistémico. No se registró casos con osteonecrosis maxilomandibular asociado a medicamentos, sin embargo, el resultado obtenido es insignificante estadísticamente para establecer una relación entre los medicamentos antirresortivos y la presencia de osteonecrosis maxilomandibular asociado a medicamentos.

2. INTRODUCCIÓN

A lo largo de la vida humana, el ser humano se ve envuelto en diferentes cambios fisiológicos que son parte de la homeostasia normal del cuerpo humano, como lo es el remodelamiento óseo constante, que no es más que la absorción y formación de hueso; esto es importante debido a que los huesos conforman el sistema esquelético que además de desempeñar un papel de sostén y protección, también tienen un lugar en las actividades metabólicas del organismo, al ser reservorios de minerales como el calcio e iones. Las alteraciones en esa homeostasia ósea pueden ser producto de diferentes causas, como alteraciones hormonales, cambios en el estilo de vida, factores genéticos, farmacológicos o nutricionales, enfermedades sistémicas, pero en específico enfermedades o condiciones que se relacionan con el metabolismo óseo como la osteoporosis, artritis reumatoide o la enfermedad de Paget, entre otros. Por estas enfermedades, proviene la necesidad del uso de los medicamentos antirresortivos, al ser medicamentos que inhiben la resorción ósea actuando sobre los osteoclastos, células encargadas de la resorción en el proceso constante del remodelado y formación de la matriz ósea; estos medicamentos son usados en medicina principalmente para disminuir la incidencia de fracturas óseas, estabilizando o incrementando la masa ósea. Así mismo, disminuyen la angiogénesis, siendo ideales para tratar diferentes tipos de metástasis en el organismo. (26, 51, 65) Entre ellos se encuentran los bifosfonatos y algunos anticuerpos monoclonales, siendo el más conocido, el denosumab; sin embargo, los medicamentos antirresortivos a pesar de su loable acción en el control y tratamiento de patologías relacionadas al metabolismo óseo pueden llegar a generar riesgo de producir osteonecrosis maxilomandibular asociado a medicamentos, debido a que el maxilar y la mandíbula son los huesos más expuestos al medio externo y la cavidad oral es uno de los lugares más sépticos del organismo. Además de prevalecer en estos huesos, un recambio óseo constante y superior en comparación con otros huesos del cuerpo humano, proporcionándoles la capacidad de absorber las fuerzas funcionales masticatorias.

El maxilar y la mandíbula se relacionan íntimamente con todos los tejidos que lo rodean incluyendo los dientes a través del periodonto, permitiendo que cualquier cambio con el medio interno o externo, el hueso sufra modificaciones estructurales que le permiten

responder ante necesidades fisiológicas y de defensa. Esto explica la trascendencia que posee el tejido óseo para odontología y para las ciencias de la salud, porque este tejido es dinámico y al verse alterado cuando existen cambios bruscos en su microarquitectura y fisiología, desequilibran el ciclo constante de recambio óseo maxilomandibular. Por lo tanto, conocer qué medicamentos antirresortivos predisponen la osteonecrosis, se convierte en una gran ventaja en el plan de tratamiento para los médicos y odontólogos, debido a que ciertos tratamientos odontológicos pueden ser factores desencadenantes de reabsorción ósea alveolar y esto anexado al consumo de medicamentos antirresortivos, aumenta el riesgo del desarrollo y evolución de osteonecrosis maxilomandibular. Saber identificar a los pacientes que estarán y están bajo terapias antirresortivas puede ayudar a diagnosticar, referir o manejar a los pacientes de manera dual, con el objetivo de ayudar al odontólogo a prevenir la osteonecrosis maxilomandibular asociada a medicamentos, sin obstruir con el tratamiento médico; por consiguiente, es de vital importancia para el sector salud, principalmente para odontólogos y médicos adquirir el conocimiento de estos.

Por ello, en este estudio se determinó la caracterización del uso de los medicamentos antirresortivos que pueden predisponer el riesgo de padecer osteonecrosis maxilomandibular asociado a medicamentos, entendiéndose como caracterización a la actividad que consiste en investigar, verificar y documentar las características del uso del medicamento en base a su dosis, frecuencia de prescripción, vía de administración y tipo de medicamento antirresortivo (bifosfonato o anticuerpo monoclonal), con la necesidad de poner en manifiesto para las ciencias de la salud las principales causas de consumo, la edad y sexo con mayor prescripción y sus posibles efectos secundarios que éstos pueden provocar, y así, concientizar un manejo interdisciplinario entre médicos y odontólogos para mejorar la atención del paciente consumidor de medicamentos antirresortivos y prevenir la osteonecrosis maxilomandibular. En esta investigación se verificó el uso de medicamentos antirresortivos que fueron prescritos y registrados en la Unidad de Reumatología del Departamento de Medicina Interna del Hospital Roosevelt, caracterizando su uso para el posterior análisis de los datos obtenidos.

3. ANTECEDENTES

En los años 1860 y principios del siglo XIX en Europa surgió una nueva enfermedad, presentada en los trabajadores de la industria en la fabricación del fósforo; el cual se desarrollaba debido a que a los cerillos de esa época se les agregaba fósforo blanco, con el objetivo de desencadenar una reacción inflamable más volátil, lo que hizo que fuera un producto con alta demanda de fabricación y comercialización. Los trabajadores de estas fábricas, al estar expuestos constantemente a los vapores tóxicos liberados al aire por los barriles a base de fósforo, comenzaron a desarrollar fístulas y secuestros óseos en la cresta alveolar de la mandíbula y el maxilar, con exposición de tres a cinco años; a lo que denominaron los médicos de esa época como fosfocrosis o mandíbulas blandas. Años después en la Convención Internacional de Berna (Suiza) en 1906, el fósforo en pasta de cerillas fue prohibido y la enfermedad que era conocida como mandíbula blanda, fue erradicada. Al igual que la cerilla de fricción, en el siglo XIX también fueron desarrollados los bifosfonatos; que son compuestos químicos con dos grupos fosfonatos, los cuales fueron empleados inicialmente para ablandar el agua que era utilizada para regar e hidratar los naranjos de esa época, por sus propiedades para inhibir la precipitación de carbonato cálcico. (63) Fue en 1969 que las características biológicas e inhibidoras de los bifosfonatos en la resorción ósea, fueron descubiertas, lo que dio paso para que “en 1977 la Agencia Americana de Alimentos y Medicamentos, Food and Drug Administration (FDA) aprobara el uso de bifosfonatos a base de etidronato para el tratamiento de la enfermedad de Paget.” (60) Para 1990 los atributos químicos de los bifosfonatos fueron mejorados, al ser desarrollados de una forma más potente, al agregarle a su composición química un grupo nitrogenado por los investigadores de la farmacéutica Merck and Company. Es así como esta compañía lanza el primer bifosfonato nitrogenado al mercado a base de ácido alendrónico en la década de 1990, para tratar afecciones que presentaran fragilidad ósea. Para el “final del siglo XX las enfermedades tales como la osteoporosis, la metástasis ósea, el mieloma múltiple y la enfermedad ósea primaria de Paget comenzaron a ser enfermedades que utilizaban bifosfonatos, como tratamiento preventivo o definitivo.” (63).

En el año 2003 Robert E. Marx y cirujanos orales y maxilofaciales de la Facultad de medicina de la Universidad de Miami, “identificaron 36 casos de hueso expuesto doloroso que no cicatrizaba en la región maxilofacial en pacientes que estaban siendo tratados con bifosfonatos, donde concluyeron que se debía tener precaución al prescribir estos medicamentos.” (6, 51) Fue en “septiembre de 2004 que la farmacéutica Novartis de Basilea, Suiza, fabricante de bifosfonatos intravenosos pamidronato (Aredia) y ácido zoledrónico (Zometa), notificó a los profesionales de la salud sobre la adición de un nuevo etiquetado de estos productos, que proporcionaba la advertencia relacionada con el desarrollo de osteonecrosis maxilomandibular por bifosfonatos. Esto fue seguido en el 2005, por una advertencia más amplia, siendo esta vez para todos los bifosfonatos, incluyendo las presentaciones orales.” (51).

Erviti en el 2003 realizó un estudio descriptivo con el objetivo de analizar la evolución del uso global y relativo de fármacos indicados en osteoporosis durante el período comprendido entre 1998 y 2002 en Navarra, España; evidenció que los bifosfonatos son el segundo medicamento más prescrito con un 21.9%, observando que los ginecólogos indicaban bifosfonatos en un 4.6%, los especialistas de rehabilitación un 26.8%, mientras que los reumatólogos tienen una proporción claramente superior a la media con un 74.6% y por último los traumatólogos usaban bifosfonatos en un 55.4%. El estudio concluyó que el uso de bifosfonatos, tanto para el tratamiento de otras enfermedades, así como la utilización en la osteoporosis, ha experimentado un incremento continuo en los últimos 5 años y que el bifosfonato más usado fue el alendronato en un 81.5%. El autor concluyó razonablemente que el uso era alto ya que el resto de las opciones presentaban menor eficacia, aunque esta afirmación no haya sido obtenida bajo ensayos comparativos directos. (26)

En el 2010 se publicó el estudio de Bocanegra en donde se realizaron encuestas durante 40 días laborales entre los meses de junio y julio del 2007, a todos los pacientes de 50 años o más, que acudieron con cita previa a las consultas de odontología de tres centros de salud. De los 501 pacientes, 25 (5%) estaban en tratamiento con bifosfonatos vía oral siendo este 5% la incidencia de bifosfonatos, 4

hombres y 21 mujeres. El risendronato y el alendronato fueron los bifosfonatos vía oral más utilizados; el reumatólogo fue quien más lo prescribió con un 23.5%, seguido del traumatólogo con un 17.6%. Los pacientes en tratamiento con bifosfonatos vía oral, lo hacían con una frecuencia semanal y lo tomaban desde hace 30 meses como promedio entre 6-92 meses. Los autores del estudio discutieron la osteonecrosis maxilomandibular asociada por medicamentos al observarse en pacientes que habían recibido bifosfonatos por vía oral, siendo un alto porcentaje de casos desencadenados por maniobras quirúrgicas; así mismo, en su discusión afirman que se han descrito casos sin intervención dental y estiman que el riesgo de osteonecrosis maxilomandibular es menor de 1 de cada 100 personas expuestas al alendronato y de 0.8-12% para los bifosfonatos intravenosos. La muestra de este estudio no es representativa de la población en general, pero si para el tipo de paciente mayor de 50 años que acude a la consulta dental del servicio público de salud, al realizarse a 501 pacientes. (10).

Recientemente, otros nuevos fármacos antirresortivos no bifosfatados han salido al mercado, como el anticuerpo monoclonal Dmab (Denosumab) que en el año 2010 se reportaron los primeros casos de osteonecrosis maxilomandibular, como un efecto adverso del mismo (6, 36) y diversos fármacos antiangiogénicos que también se han relacionado con el desarrollo de osteonecrosis maxilomandibular, es por esta razón, que a partir del año 2014, “se comienza a utilizar la nomenclatura osteonecrosis mandibular relacionada a medicamentos, para este síndrome.” (69).

Actualmente existen diferentes publicaciones de diversos países del mundo en los que se da a conocer que los medicamentos antirresortivos tales como los bifosfonatos y el anticuerpo monoclonal denosumab, están siendo ampliamente utilizados en los sistemas de salud pública; en países como Estados Unidos, Costa Rica y España, y han dado a conocer que es necesario el correcto control y la buena salud oral de los pacientes, antes de prescribir estos medicamentos debido al poco conocimiento que se tiene de sus efectos secundarios, y de esta manera prevenir la osteonecrosis maxilomandibular asociada a estos medicamentos. (26, 48, 65) Además de estos

medicamentos, el uso de anticuerpos monoclonales y otros medicamentos no creados como antirresortivos como proteínas de fusión recombinante, inhibidores de la tirosina kinasa, corticoides, inmunosupresores que actúan en la diana de rapamicina en células de mamífero (M-Tor) entre otros; pueden producir riesgo de osteonecrosis maxilomandibular. Convirtiéndose en una alerta para los médicos y odontólogos, llamados a ser centinelas, en cuánto a los efectos secundarios que los anticuerpos monoclonales y otros medicamentos puedan provocar, en especial, el riesgo de padecer osteonecrosis maxilomandibular. (61, 64, 65, 69, 84).

4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En Guatemala existe una escasa información sobre el uso de medicamentos antirresortivos y su predisposición a la osteonecrosis maxilomandibular, al realizar una exhaustiva investigación y revisión bibliográfica en diferentes buscadores de sistemas estructurados en línea, fuentes primarias y secundarias con datos de información a nivel nacional e internacional sobre el país, así como, entrevistas de opinión pertenecientes al gremio médico y odontológico.¹ Esto, evidenció la brecha de desinformación y la falta de comunicación existente entre médicos y odontólogos, sobre el uso consciente, razonado y correcto manejo de pacientes en los que se administran estos medicamentos en Guatemala, considerando los posibles efectos secundarios que pueden llegar a comprometer la rehabilitación oral y la calidad de vida de estos pacientes.

Los medicamentos antirresortivos es un tema que generalmente es ignorado e inexplorado por algunos odontólogos, ajeno para ciertos médicos que los prescriben desconociendo o desestimando los posibles efectos secundarios relacionados a su predisposición al riesgo de osteonecrosis maxilomandibular, sin dar un seguimiento médico y odontológico al paciente con terapia antirresortiva. Por lo tanto, es importante indagar bajo qué características se prescriben los medicamentos antirresortivos que predisponen el riesgo de osteonecrosis maxilomandibular en Guatemala, para adquirir los conocimientos necesarios sobre estos medicamentos; a fin de concientizar de una manera objetiva entre médicos y odontólogos, el correcto manejo interdisciplinario de los pacientes, evidenciando el posible riesgo de producir osteonecrosis maxilomandibular y comprender el uso de estos medicamentos con las patologías y condiciones asociadas. Estableciendo un precedente de cómo es la caracterización del uso de los medicamentos antirresortivos basados desde la edad y sexo de los pacientes, su dosis, frecuencia de prescripción, vía administración y el tipo de medicamento antirresortivo (bifosfonato o anticuerpo monoclonal) más usado en la unidad de Reumatología del Departamento de Medicina Interna del Hospital Roosevelt.

¹-Bregni, R.C. (2021). **Casos de Osteonecrosis maxilomandibular asociada a medicamentos en Guatemala** (entrevista). Guatemala, clínica particular.

- García, C.O. (2021). **Osteonecrosis maxilomandibular asociada a medicamentos** (entrevista). Guatemala, Facultad de Medicina, Universidad de San Carlos de Guatemala.

5. JUSTIFICACIÓN

Los primeros casos de osteonecrosis maxilomandibular asociados a medicamentos fueron reportados en el año 2003 en Estados Unidos (6, 40, 43, 69), desde entonces a nivel mundial se han realizado diferentes estudios y reportes sobre la relación que tienen los medicamentos antirresortivos con los riesgos de producir osteonecrosis maxilomandibular. En la actualidad se calcula que hay 200 millones de pacientes a nivel mundial bajo terapias antirresortivas (6, 82), por lo tanto, se hace ineludible que los odontólogos se mantengan actualizados sobre sus posibles efectos en la salud oral y reconozcan los medicamentos que generan este riesgo. Si bien existe un conocimiento sobre el manejo clínico, médico y odontológico en pacientes que consumen antirresortivos; en Guatemala existe una escasa información sobre el uso de estos medicamentos relacionados con la osteonecrosis maxilomandibular. Sin embargo, se puede encontrar en Guatemala evidencia de casos con osteonecrosis maxilomandibular asociado a medicamentos, en base a observaciones y experiencias clínicas de algunos odontólogos.²

Por lo tanto, se plantea la necesidad de conocer la caracterización del uso de medicamentos antirresortivos que predisponen la osteonecrosis maxilomandibular en el Hospital Roosevelt, al ser uno de los hospitales más representativos en Salud Pública del país. No obstante, se cuestiona ¿Por qué es de trascendente valor indagar sobre la caracterización del uso de medicamentos antirresortivos que predisponen la osteonecrosis maxilomandibular para las ciencias de la Salud? La respuesta reside en el reconocimiento que los bifosfonatos y anticuerpos monoclonales en específico el Denosumab, son considerados como medicamentos factores de riesgo para desarrollar osteonecrosis maxilomandibular debido a su función antirresortiva y antiangiogénica sobre el maxilar y la mandíbula, además, porque estos huesos poseen un alto nivel de recambio óseo y están expuestos a un medio séptico, como es la cavidad oral. La osteonecrosis maxilomandibular es un síndrome que puede llegar a ser irreversible y al no tener bien definida su etiología, por no poseer estudios cuantificables totalmente

² - Bregni, R.C. (2021). **Casos de Osteonecrosis maxilomandibular asociada a medicamentos en Guatemala** (entrevista). Guatemala.

- Toralla, O. (2021) **Osteonecrosis maxilomandibular asociada a medicamentos en Guatemala** (entrevista). Guatemala, Facultad de odontología, Universidad de San Carlos de Guatemala.

exactos por el bajo control de todas las variables involucradas, dificulta su diagnóstico y primordialmente su prevención. Se sabe que la osteonecrosis maxilomandibular asociada a medicamentos tiene una estrecha relación entre la frecuencia de consumo, la potencia y la vía de administración del medicamento antirresortivo, a la que se adjudican otros factores desencadenantes no controlables como la falta de higiene oral; hace que dichos factores en su mayoría recaigan en la responsabilidad de los médicos cirujanos dentistas en procedimientos simples o complejos sobre la tabla ósea y el poco manejo del tratamiento dual con el médico tratante, permite el desarrollo de este síndrome o complica el cuadro evolutivo del mismo.

La calidad y el tipo de tejido óseo tienen una gran importancia en odontología porque conforma parte esencial de la rehabilitación oral del paciente, siendo fundamental para poder establecer el diagnóstico y tratamiento correcto. Es por ello, que se considera inexcusable conocer la caracterización del uso de los medicamentos antirresortivos basados desde su dosis, frecuencia de prescripción, vía de administración y el tipo de medicamento antirresortivo (bifosfonato o anticuerpo monoclonal) más usado, la edad y sexo de los pacientes, resaltando las principales causas o condiciones de consumo y los riesgos en sus efectos secundarios, para prevenir la osteonecrosis maxilomandibular. Con el fin de identificar el perfil de los pacientes bajo terapias antirresortivas y las características del uso de estos medicamentos, sin menospreciar la finalidad de los medicamentos antirresortivos y de sostener primordialmente la calidad de vida del paciente, bajo tratamientos odontológicos que mantengan su axialidad, estabilidad y la no interferencia, al ser estos tres pilares esenciales para preservar la salud oral y la armonía entre el aparato estomatognático y la salud en general del paciente.

6. MARCO TEÓRICO

La investigación de esta problemática comprende una serie de contenidos que se abordarán a continuación, relacionados al proceso de recambio óseo y sus características fisiológicas, en materia de información sobre los medicamentos antirresortivos como lo son los bifosfonatos y anticuerpos monoclonales (Denosumab). Así como, sus usos en diferentes enfermedades y condiciones relacionadas al metabolismo óseo, su predisposición al riesgo de padecer osteonecrosis maxilomandibular por medicamentos y su prevención en sus diferentes estadios de evolución.

6.1. TEJIDO Y REMODELADO ÓSEO FISIOLÓGICO

6.1.1. TEJIDO ÓSEO

Los huesos están conformados por tejido duro formado por células conocidas como osteocitos y osteoblastos entre una sustancia extracelular llena de colágeno calcificada, entre fibras colágenas no elásticas y elásticas. El hueso tiene una gran resistencia a la tracción y compresión, posee cierta elasticidad y una arquitectura ligera, es dinámico porque sufre un recambio muy notable de sustancias. Su composición y estructura están sujetas a influencias hormonales, metabólicas y nutricionales.

6.1.1.1. TIPO DE CÉLULAS PRESENTES EN TEJIDO ÓSEO

Entre ellas se encuentran:

- Células osteoprogenitoras: Dan origen a los osteoblastos, se encuentran en los adultos en el endostio y periostio.
- Osteoblastos: Forman la matriz del hueso en crecimiento y maduro, la secretan inicialmente de forma no calcificada, tomando el nombre de osteoide. Los osteoblastos participan activamente en la degradación ósea al degradar el reborde óseo del osteoide y así dejar el paso libre a los osteoclastos hacia la matriz calcificada. “Los osteoblastos están conectados a través de nexos y además secretan colágeno, proteoglicanos y otras proteínas, producen

factores de crecimiento paracrinos y autocrinos, tienen receptores para una serie de hormonas, citocinas y vitaminas.” (75) Los osteoblastos son las únicas células óseas que tienen receptores para la hormona paratiroidea, la que desencadena la resorción ósea. Los osteoblastos se transforman en osteocitos o mueren por apoptosis.

- Osteocitos: Son osteoblastos con modificaciones morfológicas situados en la matriz ósea, tienen prolongaciones que les permite comunicarse con otras células para el intercambio de electrolitos y moléculas. “Los osteocitos participan en el remodelado lento de la matriz, quizá también transmitan información sobre el estado y la necesidad de reparación de la matriz calcificada, con frecuencia contienen partículas de glucógeno.” (75).
- Osteoclastos: Participan en el proceso constante del remodelado y la formación de la matriz ósea, porque se hacen cargo de la resorción de la matriz calcificada. “Los osteoclastos están situados en cavidades poco profundas, de la superficie ósea.” (75) La diferenciación de los osteoclastos es estimulada por la vitamina D y pueden tener varias fases; en reposo desaparece el borde fruncido, este borde permite su adhesión a la matriz ósea en el compartimiento subosteoclástico donde se produce la resorción ósea mediada por proteínas y factores como la interleucina-1, factor de necrosis tumoral, interferón gamma, factores estimulantes de colonias, etc. (75).
- Células móviles: Además dentro del hueso se encuentran células móviles de defensa; como los macrófagos, granulocitos, eosinófilos, linfocitos, mastocitos, melanocitos; que cumplen funciones de defensa contra agentes causantes de enfermedades. En especial los macrófagos que conforman un sistema fagocítico mononuclear que cumplen funciones importantes dentro del recambio óseo fisiológico, al igual que los osteoclastos, células multinucleadas y lisosomas abundantes. (75).

El tejido óseo está compuesto por dos fases: una mineral dura y otra orgánica que es la matriz, “compuesta alrededor de 90 a 95% fibras colágenas tipo I,” (75) siendo ideal para soportar cargas mecánicas. La matriz ósea está constituida por fibras colágenas y sales inorgánicas. Tiene función de sostén y cumple con la tarea de almacenar calcio y otros minerales. “La matriz ósea está compuesta de 35% de material orgánico (fibras colágenas, proteínas óseas y proteoglicanos) y un 65% por sales inorgánicas.” (75).

El tejido óseo se divide en hueso compacto y esponjoso, el primero posee una sustancia cortical o compacta apareciendo como una masa sólida o dura y se encuentra en la periferia de los huesos del esqueleto. La segunda posee trabéculas finas y ramificadas dentro del hueso lo que proporciona robustez mecánica y poco peso al hueso. (75) Esta adaptación del tejido óseo en los huesos del aparato estomatognático concierne a la funcionalidad que posee tanto el hueso esponjoso como el hueso cortical; el trabeculado que presenta el hueso esponjoso en los maxilares se encuentra en diferentes áreas como por ejemplo en la zona de los molares inferiores con una orientación horizontal mientras que en la zona de caninos o los premolares superiores es claramente vertical, además el maxilar superior tiene mayor porcentaje de hueso esponjoso que cortical al contrario de la mandíbula que posee mayor porcentaje de hueso cortical que esponjoso. Las características de la dirección del trabeculado óseo se relacionan con la dirección de las fibras periodontales y el porcentaje del hueso esponjoso y cortical se relaciona con la magnitud de la tracción que éstas ejercen sobre el hueso alveolar. Por lo tanto, no es de sorprenderse que el maxilar superior posea mayor porcentaje de tejido óseo esponjoso porque le confiere amortiguación ante las fuerzas funcionales masticatorias ejercidas por la mandíbula. (4)

En su estructura histológica el tejido óseo forma laminillas que se unen entre sí por una matriz calcificada en las que se alojan las células óseas (osteocitos y osteoblastos) de forma circunferencial llamadas osteonas, que son las unidades fundamentales del tejido; rodean los vasos sanguíneos y forman unidades

estructurales conocidas también como sistemas de Havers y en el interior del conducto de Havers en su matriz ósea calcificada se alojan las células madre mesenquimáticas, que son células precursoras de los osteoblastos. (38, 75)

6.1.1.2. VITAMINAS, MINERALES, OLIGOELEMENTOS Y SU RELACIÓN CON EL METABOLISMO ÓSEO.

El proceso del remodelado óseo está controlado por un conjunto de reacciones bioquímicas en la que participan vitaminas, minerales, oligoelementos y otros metales.

- Vitamina C: Su parte activa es el ácido ascórbico; interviene en la síntesis de colágeno, adrenalina, L-carnitina, neurotransmisores, esteroides y en la degradación de la tirosina. Mejora la absorción del hierro y participa activamente en el metabolismo del hueso. Los seres humanos no pueden sintetizar esta vitamina, por lo tanto, se obtiene a través de nutrientes; es muy lábil por lo que se destruye con facilidad por el oxígeno, iones metálicos, aumento de pH, calor y luz. (7)
- Vitamina D: Conocida como calciol, es una hormona que está formada por “un grupo de esteróles estrechamente relacionados producidos por la acción de luz ultravioleta con una longitud de onda de 290-310nm sobre provitaminas como 7-deshidrocolesterol que es sintetizado en el hígado y se encuentra en la piel.” (7) Esta reacción fotolítica forma la vitamina D2 conocida como ergocalciferol y la vitamina D3 también llamada colecalciferol, dependiendo del lugar de síntesis puede formar: en el hígado calcidiol y en el riñón el calcitriol. La Vitamina D es importante porque influye en la proliferación, diferenciación y apoptosis celular, modulando el crecimiento, la función inmunitaria y antiinflamatoria; tiene una gran relación con el metabolismo óseo porque la falta de esta vitamina, no permite la absorción del calcio y se ve reflejada su disminución en el organismo. (7)

- Iones depositados en el hueso: En el proceso del recambio óseo fisiológico se contempla la función del hueso de almacenar minerales como el calcio, sin embargo, eso no significa que sea el único ion que se almacena. Los minerales más importantes para el cuerpo humano se alojan en los huesos, tales como: sodio, potasio, cloro, calcio, fosfato y magnesio además de un micromineral como es el flúor. El zinc es un componente esencial para muchas enzimas; el cobre necesario para el entrecruzamiento del colágeno al ser un componente esencial de la lisoloxidasa. El selenio que influye en las funciones del sistema inmunitario, en la diferenciación de linfocitos como células citolíticas o asesinas naturales. (7)

6.2. REMODELADO ÓSEO FISIOLÓGICO

6.2.1. DEPÓSITO Y RESORCIÓN ÓSEA

El hueso sirve como una reserva grande de calcio y fosfato en la forma de cristales llamados hidroxiapatita $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$. El fosfato de calcio en estos cristales de hidroxiapatita se deriva de la sangre por la acción de las células formadoras de hueso (osteoblastos) mediante el depósito óseo y por los osteoclastos mediante la resorción ósea.

6.2.1.1. DEPÓSITO ÓSEO

El depósito óseo es el proceso en que los osteoblastos secretan una matriz orgánica compuesta en su mayor parte de proteína colágeno, que se endurece por depósitos de hidroxiapatita.

6.2.1.2. RESORCIÓN ÓSEA

La resorción ósea es el proceso mediante el cual se da la disolución de hidroxiapatita de la matriz ósea, producida por la acción de los osteoclastos, que da como resultado el regreso del calcio y fosfato óseos hacia la sangre.

6.2.2. ACTIVACIÓN E INHIBICIÓN DE LOS OSTEOCLASTOS

La resorción ósea, se activa con la formación de nuevos osteoclastos a partir de sus células precursoras, en un proceso en el que las células precursoras de osteoclastos

producen una proteína receptora de superficie conocida por su acrónimo, RANK (receptor activator of NF-Kb). “Este proceso es mediado por los osteoblastos que son las células que producen el ligando para este receptor, conocido como ligando RANK, o RANKL, que se une al receptor de superficie RANK de las células precursoras del osteoclasto y estimula el desarrollo de osteoclastos y la activación de estos. De este modo, son los osteoblastos, las células que permiten la producción de osteoclastos.” (38) Los osteoblastos también producen y secretan una molécula, llamada osteoprotegerina, que interfiere con la capacidad de RANKL para unirse a RANK. Así, al actuar por medio de la producción de osteoprotegerina, los osteoblastos pueden bloquear también la formación de nuevos osteoclastos. (38) La matriz ósea, como se habló anteriormente contiene tanto un componente inorgánico como un componente orgánico y, así, el osteoclasto debe secretar productos que disuelven tanto el fosfato de calcio, como digerir las proteínas de la matriz orgánica.

6.2.3. RESORCIÓN ÓSEA DEL COMPONENTE INORGÁNICO DEL HUESO

La resorción ósea de la matriz inorgánica del hueso da inicio cuando los osteoclastos se fijan a la matriz ósea y forman una membrana arrugada llamada borde fruncido o festoneado. “Al unirse la disolución del fosfato de calcio comienza y se logra mediante el transporte de H^+ por una bomba de H^+ -atpasa en el borde fruncido o festoneado del osteoclasto, lo que acidifica la matriz ósea (hasta un pH de alrededor de 4.5) inmediatamente adyacente al osteoclasto. Un canal para el Cl^- , también en el osteoclasto, permite que el Cl^- siga al H^+ , lo que preserva la neutralidad eléctrica durante la resorción ósea; por último, a pesar de la extrusión de H^+ desde el osteoclasto, se evita que el citoplasma se haga demasiado básico mediante la acción de una bomba de transporte activo de Cl^-/HCO_3^- sobre la superficie opuesta del osteoclasto.” (38)

6.2.4. RESORCIÓN ÓSEA DEL COMPONENTE ORGÁNICO DEL HUESO

Al unirse el osteoclasto a la matriz ósea con su borde festoneado, también da inicio a la resorción del componente orgánico del hueso, mediante la producción de la enzima

Catepsina K, liberada por los osteoclastos. Esta enzima, es la encargada de digerir el contenido proteínico de la matriz ósea. (38)

El osteoclasto al finalizar su actividad de resorción ósea se mueve a otro sitio y empieza de nuevo el proceso de resorción ósea, o también puede entrar a un estado de reposo, donde el osteoclasto pierde su borde fruncido que está junto a la matriz ósea, o llega a ser eliminado. Es importante recalcar que la formación y resorción del hueso ocurren constantemente a índices determinados por la actividad relativa de los osteoclastos y los osteoblastos. La actividad constante de los osteoblastos y los osteoclastos permite que el hueso se remodele durante toda la vida. “La masa ósea máxima ocurre entre los 30 y los 39 años para después empezar a declinar. Para los 50 o 60 años, el índice de resorción ósea a menudo excede el índice de depósito de hueso. A pesar de los índices cambiantes de formación y resorción ósea con el aumento de la edad en los seres humanos, las concentraciones plasmáticas de calcio y fosfato se mantienen mediante control hormonal de la absorción intestinal y la excreción urinaria de estos iones.” (34)

6.3. ALTERACIONES Y ENFERMEDADES DEL METABOLISMO ÓSEO

Como se mencionó, el hueso deposita iones necesarios para las funciones homeostáticas del organismo, además el hueso es huésped y regulador de la hematopoyesis al proporcionar los nichos para que las células hematopoyéticas proliferen y diferencien. “El esqueleto está muy vascularizado y recibe casi 10% del gasto cardiaco.” (34) Por lo tanto es de esperar que la remodelación ósea tenga influencia de varios factores, posicionándolo a la merced de cualquier alteración o enfermedad que involucre con la regulación de su metabolismo fisiológico como por ejemplo los factores hormonales, estilo de vida, genéticos, farmacológicos o nutricionales entre otros, que pueden suprimir la producción de proteínas que induzcan el aumento de los osteoblastos y por ende un aumento en la formación ósea o que las lesiones expansivas del hueso induzcan la estimulación de la diferenciación funcional del osteoclasto y empiecen a degradar tejido óseo; por consiguiente, la plasticidad y el dinamismo óseo tienen una íntima relación entre las células óseas con el ambiente

externo del hueso; y la medición de sus productos en la actividad osteoblástica y osteoclástica ayuda a diagnosticar y tratar las enfermedades óseas, por ejemplo: “La actividad del osteoblasto puede valorarse determinando las concentraciones séricas de fosfatasa alcalina específica del hueso. Asimismo, prácticamente sólo los osteoblastos producen osteocalcina, una proteína que secretan. La actividad del osteoclasto se puede valorar determinando los productos de degradación de la colágena, tanto en orina como en sangre.” (34) A continuación se presentan algunas alteraciones y enfermedades relacionadas al metabolismo óseo.

6.3.1. OSTEOPOROSIS

Es una enfermedad caracterizada por la pérdida anómala de la densidad ósea y deterioro del tejido óseo, es prevalente en mujeres posmenopáusicas, pero también afecta a varones y a mujeres con trastornos o factores de riesgo relacionados con la desmineralización ósea. Sus principales manifestaciones clínicas son fracturas vertebrales y de cadera, se estima que son consecuencia de un traumatismo mayor como las fracturas, antecedentes familiares, peso bajo, traumatismo, tabaquismo y alcoholismo. (22)

En Estados Unidos y Europa las fracturas relacionadas con la osteoporosis son más frecuentes en mujeres que en varones, probablemente a causa de menor masa ósea máxima o por la pérdida posmenopáusica de masa ósea en las mujeres. No obstante, esta diferencia de sexo en la densidad ósea y el incremento de las fracturas de cadera relacionadas con la edad no son tan evidentes en otras culturas, posiblemente por factores genéticos, nivel de actividad física o dieta. El hueso osteoporótico tiene mayor probabilidad de romperse que el hueso normal con un traumatismo y una fractura en una persona mayor de 50 años es indicación para iniciar un estudio de osteoporosis. (34) La osteoporosis es consecuencia de la pérdida de hueso por cambios normales relacionados con la edad que se producen en la remodelación ósea, así como por factores intrínsecos y extrínsecos que exageran este proceso. Los estrógenos son indispensables en la modulación de la secreción de osteoprotegerina y también del RANKL. Las influencias adicionales incluyen la nutrición, sobre todo el consumo de

calcio y el nivel de actividad física. En adultos jóvenes, el hueso resorbido se repone con una cantidad igual de tejido óseo nuevo. Por lo tanto, la masa esquelética permanece constante después de alcanzar la masa ósea máxima en la adultez, sin embargo, después de los 30 a 45 años se desequilibran los procesos de resorción y formación de hueso y la resorción excede a la formación. Este desequilibrio puede iniciar en distintas edades y varía en diferentes puntos del esqueleto; se exagera en las mujeres después de la menopausia. (34)

La pérdida ósea excesiva es resultado del aumento en la actividad osteoclástica, del descenso en la actividad osteoblástica o de ambas a la vez. Además, el aumento en la frecuencia de activación de la remodelación y por tanto del número de sitios en remodelación, puede magnificar el pequeño desequilibrio que se observa en cada unidad de remodelación. El aumento en el reclutamiento de los sitios para remodelación ósea produce una disminución reversible en el tejido óseo, pero también puede causar pérdida permanente de tejido con rompimiento de la arquitectura esquelética. En el hueso trabecular, si los osteoclastos penetran las trabéculas, no dejan un molde para la formación de hueso nuevo; por consiguiente, hay pérdida ósea rápida y se afecta la conectividad del hueso esponjoso. Un mayor número de sitios en remodelación aumenta la probabilidad de este fenómeno; en el hueso cortical, el aumento de la activación para remodelación crea hueso más poroso. El efecto de este aumento en la porosidad en la fuerza del hueso cortical puede ser no notorio si no se modifica el diámetro total del hueso. Sin embargo, el descenso en la aposición de hueso nuevo en la superficie perióstica, asociado al aumento en la resorción del hueso, disminuye la fortaleza biomecánica de los huesos largos. (34)

Los marcadores bioquímicos de la resorción ósea son útiles a veces para calcular anticipadamente el riesgo de fractura, independientemente de la densidad del hueso, y en particular en ancianos. “En mujeres de 65 años o más, cuando los resultados de la densidad ósea están por encima de los niveles indicados, existe un nivel alto de resorción ósea que debe indicar al médico el inicio del tratamiento que va desde recomendaciones nutricionales, actividad física y terapia farmacológica.” (34)

Entre el tratamiento farmacológico se usan estrógenos, progestágenos, moduladores selectivos de receptores estrogénicos para evitar y tratar la osteoporosis y también para impedir el cáncer de mama. También se usan bifosfonatos como alendronato, risedronato e ibandronato que están aprobados para la prevención y tratamiento de osteoporosis posmenopáusica. Tanto el risedronato como el alendronato están aprobados para el tratamiento de osteoporosis inducida por esteroides; ambos fármacos están aprobados para el tratamiento de osteoporosis en varones. Otro es el ácido zoledrónico, potente bifosfonato con un régimen de administración único y peculiar (5 mg por goteo lento IV cada año), los datos confirman su enorme eficacia para disminuir el riesgo de fracturas. Otro medicamento utilizado es un anticuerpo monoclonal como el denosumab. (34, 65, 69)

La osteoporosis es una enfermedad conocida como el ladrón silencioso, como su palabra literalmente significa, hueso poroso, el 60 a 70% de la densidad ósea es responsable de proveer fuerza al hueso. (6) Hoy en día, esta enfermedad es identificada como una de las más importantes condiciones que afectan al ser humano junto con las enfermedades cardiovasculares (hipertensión) y la diabetes mellitus. (6) La osteoporosis tradicionalmente ha sido clasificada como primaria y secundaria, la primaria ocurre por condiciones fisiológicas conocidas por la edad y la secundaria, por el desarrollo consecuente de la primaria y/o por efectos mayores fisiopatológicos, por numerosos desórdenes en otros órganos y tejidos del cuerpo humano. Además también puede clasificarse según su lugar, como: osteoporosis localizada o generalizada. Y según la edad y el sexo la osteoporosis puede clasificarse: Osteoporosis idiopática juvenil, osteoporosis idiopática en adultos jóvenes, osteoporosis postmenopáusica (Tipo I o primaria) y osteoporosis involucional (tipo II o secundaria). (6)

En Estados Unidos, se estimó que 44 millones de personas en el año 2019 padecían de osteoporosis y sólo 1.5 millones de personas presentaron fracturas, estimando que en el año 2020 se elevaría a 61 millones de personas. Además se calculó que son

alrededor de 200 millones de personas con osteoporosis a nivel mundial, afirmando que 1 de 3 mujeres mayores de 50 años ha sufrido fractura por osteoporosis. (6) El método elegido para el diagnóstico de la osteoporosis es múltiple por su complejidad, pero se recomienda un DXA conocido así por sus siglas en inglés Dual energy X-ray absorptiometry y el QCT-Quantitative Computed tomography. El DXA es el oro estándar recomendado por Sociedad Internacional de Densimetría clínica –ISCD porque mide la densidad ósea por mg/cm^2 y un parámetro volumétrico mg/cm^3 presente en hueso, estableciendo que para el diagnóstico de osteoporosis se indican dos estudios DXA: uno, de vértebras lumbares de L2 al L4 y otro, del cuello del fémur; ambos estudios se expresan de forma separada y en conjunto para el posterior diagnóstico a reconocer. Esto, es por la relación, bien establecida, entre la densimetría ósea y el riesgo de fractura; así como, la asociación entre la medida de densidad ósea de la cadera y vértebras lumbares al riesgo de fractura. (6) Además se ha estudiado que las vértebras lumbares poseen una densidad ósea mayor de tejido óseo esponjoso y el cuello del fémur una mayor densidad ósea de tejido óseo conectivo. (6) Existen otras densimetrías óseas, por ejemplo, de cuerpo completo usada para verificar la extensión de la enfermedad; y la densimetría ósea periférica de tobillo, sin embargo, ésta no está indicada para el diagnóstico de la enfermedad por su variabilidad en cuanto a los resultados comparados con la densimetría ósea de las vértebras lumbares L2-L4 y el cuello del fémur. (6)

En Guatemala, según la tesis a nivel posgrado, titulado: Fractura vertebral asintomática en pacientes con Artritis Reumatoide del 2015, realizada en el año 2018 en el Hospital Roosevelt (67), el diagnóstico de osteoporosis según dicha tesis, radica en los antecedentes de fracturas con sus especificaciones en grado, localización y tipo de fractura a través de la escala de FRAQO GT, que es un índice que muestra el riesgo de fractura de hombres y mujeres, calculándose a partir de la edad (40-90 años), el IMC computado según altura y peso, y las variables de riesgo independientes como fractura previa por fragilidad, antecedentes de fractura de cadera en los progenitores, tabaquismo actual, uso prolongado de glucocorticoides orales en alguna oportunidad, artritis reumatoide, otras causas de osteoporosis secundaria y consumo

diario de alcohol equivalente a 3 o más unidades por día (67), éstos datos son obtenidos a través del expediente clínico y médico, examen físico e interrogatorio dirigido con el fin de calcular el FRAX -Software que permite calcular el riesgo de fractura a partir de una serie de factores de riesgos clínicos con o sin el conocimiento de la densidad mineral ósea. (18). En el estudio se concluye que en la Unidad de Reumatología, el riesgo de fractura según la escala FRAGQ GT es alto para cadera al ser del 74.7% y para las vertebrae lumbares: L2 con un 53.8%, L3 con un 43.6%, L4 y L5 con 35.9%; además los pacientes que presentaron fractura son el 52% con artritis reumatoide y 54.7% con osteoartritis. (67) A simple vista, pareciera que los datos arrojados, estimaran que los pacientes de la unidad de Reumatología en el año 2015 tienen una alta predisposición al riesgo de padecer osteoporosis.

Sin embargo, ¿Qué relación posee la osteoporosis con las enfermedades reumatológicas? La relación se establece a partir de un término conocido como osteoinmunología, debido a que científicos han demostrado que ciertos marcadores inmunológicos como las citoquinas y otros factores además del RANK y RANKL, están presentes en la remodelación del tejido óseo, observado por el incremento de resorción de tejido óseo en desórdenes inmunitarios e inflamatorios como la artritis reumatoide, osteoartritis, neoplasias, lupus eritematoso sistémico entre otros, que causan un incremento en la expresión de RANKL, induciendo en la aceleración de la diferenciación y la actividad osteoclástica. (6) Esto, explica porque muchos autores afirman que tanto los medicamentos antirresortivos así como los medicamentos inmunosupresores entre otros, como los estrógenos (6) inducen a una actividad antirresortiva y pueden predisponer el riesgo de padecer osteonecrosis maxilomandibular (61, 64, 65, 68, 69, 84), éstos medicamentos, forman parte de la terapia biológica de pacientes para el tratamiento del cáncer y enfermedades reumáticas crónicas, en especial, de un anticuerpo monoclonal que recientemente ha sido usado para el tratamiento de pacientes infectados con el virus Sars-Cov-2, llamado tocilizumab que es un inhibidor del receptor de interleucina-6 y según un estudio realizado en ratas en diciembre del año 2020, inducen a la resorción ósea, al aumento de la infección alveolar y a la filtración compensatoria de neutrófilos después

de la extracción dental (21), así como otros artículos que reportan casos de osteonecrosis maxilomandibular con el uso de anticuerpos monoclonales como el rituximab, adalimumab, bevacizumab entre otros medicamentos inmunosupresores y antiangiogénicos. (59, 61, 62, 64, 65, 69, 84). Cabe destacar que la relación de la osteoporosis no está limitada exclusivamente a enfermedades reumatológicas u óseas y es necesario reconocer que al ser la osteoporosis una enfermedad multisistémica debería ser tratada de forma multidisciplinaria, en especial, en áreas especializadas y adiestradas en la interpretación de los marcadores biológicos e inmunológicos como lo es el área de reumatología. Del mismo modo, no debería de menospreciarse la relación que tiene odontología con la osteoporosis y su tratamiento, así como, la relación de odontología con otras enfermedades óseas, reumatológicas e inmunosupresoras, porque estudios de absorciometría han demostrado que la masa ósea oral es correlativamente significativa con el depósito de calcio y la pérdida de hueso alveolar es parte del síndrome osteoporótico o reumatológico, porque se pierde el depósito de minerales destinado para la homeostasia del organismo durante su vida. (6) De igual manera, las mediciones directas de la densidad ósea de la mandíbula por medio de DXA axial o CT muestran que la densidad ósea de la mandíbula normalmente disminuye anualmente en mujeres mayores en un 1.5% y en hombres mayores en un 0,9%. (6) Científicos en la rama de Odontología afirman que existe una estrecha relación entre la pérdida de dientes y la osteoporosis o enfermedades reumatológicas aunque es más difícil de evaluar y afirmar por los múltiples factores que deberían ser controlados en la cavidad oral y los diferentes tratamientos odontológicos que influyen en el tejido alveolar, así como el aumento en la pérdida de hueso alveolar ocasionados por estos tratamientos, la higiene oral de paciente, la posición de los dientes en la oclusión, etc. (6)

En el área de radiología de las clínicas de la Facultad de Odontología de la Universidad de San Carlos de Guatemala, se realizó un estudio de tesis en el que se evaluó el riesgo de osteoporosis mediante la medición ancho cortical mandibular, utilizando la técnica de Wical & Swoope en radiografías panorámicas, entre los años 2014 al 2017 en el que se concluye que el 14% de los pacientes evaluados tienen

riesgo de padecer osteoporosis, y que los pacientes edéntulos poseen el 30% de riesgo de padecer esta enfermedad, parcialmente edéntulos un 17% y dentados un 5% (2), dejando en evidencia que existe una alta probabilidad que los odontólogos atienden con una frecuencia media, a pacientes con osteoporosis y que aún no han sido diagnosticados. La técnica Wical & Swoope es funcional para la evaluación radiográfica panorámica, a la hora de proporcionar un diagnóstico diferencial en la evaluación radiográfica, pero es importante reconocer que los odontólogos no diagnostican de forma establecida la enfermedad y es un requisito fundamental hacer una correcta anamnesis y referir al paciente cuando así lo amerita; así también, los médicos y cirujanos dentistas deben ser cuidadosos al elegir el plan de tratamiento odontológico, reconociendo el perfil de los pacientes con enfermedades inmunosupresoras u óseas que pueden comprometer el tratamiento odontológico, así como, pacientes bajo terapias antirresortivas e inmunosupresoras, con el objetivo de evitar mayor pérdida alveolar y para prevenir la osteonecrosis maxilomandibular, sin desestimar la finalidad de los medicamentos antirresortivos y otros medicamentos inmunosupresores. Por consiguiente, se deben realizar las consultas médicas y especializadas pertinentes para otorgar tratamientos odontológicos dirigidos de manera multidisciplinaria manteniendo un seguimiento clínico personalizado para preservar tanto la salud oral como general de los pacientes.

6.3.2. OSTEOMALACIA

Es ocasionada por deficiencia grave de vitamina D es llamada raquitismo en niños y osteomalacia en adultos. Sin embargo, cada vez hay más evidencia de que tal deficiencia puede ser más frecuente de lo que se creía, sobre todo entre individuos con riesgo elevado, como los ancianos y personas con deficiencias nutricionales, mal absorción y enfermedad crónica hepática o renal. Los individuos de piel oscura también tienen mayor riesgo de deficiencia de vitamina D. “En las osteomalacias la porción inorgánica desciende a valores hasta el 35%; las causas pueden ser una carencia de vitamina D o un aporte insuficiente de calcio y fosforo en los alimentos (en los niños con raquitismo).” (34)

La insuficiencia de vitamina D conduce a hiperparatiroidismo secundario compensatorio, y es un factor de riesgo importante para osteoporosis y fracturas. “Algunos estudios muestran que más de 50% de los pacientes internados en el servicio de medicina general presentan rasgos bioquímicos de deficiencia de vitamina D, incluidas concentraciones altas de PTH, fosfatasa alcalina y calcio ionizado.” (34) La osteomalacia en los adultos puede ser tratada con bifosfonatos o anticuerpos monoclonales como el denosumab. (34, 65, 68, 69).

6.3.3. ENFERMEDAD DE PAGET U OSTEOPATÍA DE PAGET

Es una anomalía circunscrita de la remodelación ósea que abarca áreas extendidas y no contiguas del esqueleto. La transformación patológica empieza con resorción ósea osteoclástica excesiva seguida de un aumento compensador en la neoformación ósea osteoblástica, lo que tiene como resultado una formación desorganizada desde el punto de vista estructural de hueso entretejido y laminar. Su causa es desconocida, suele afectar a personas de edad media y avanzada. (34)

El hueso enfermo es dilatado, menos compacto y más vascularizado; por lo tanto, es más propenso a sufrir deformidades y fracturas. La mayoría de los pacientes permanece asintomática, pero algunos manifiestan molestias que son resultado directo de la lesión ósea como dolor óseo, artritis secundaria, fracturas; o de la expansión del hueso que comprime al tejido nervioso circundante. Según estudios, se usan bifosfonatos y anticuerpos monoclonales para tratar este padecimiento. (65, 69)

6.3.4. OSTEOGÉNESIS IMPERFECTA

Se caracteriza por la disminución intensa de la masa ósea, que hace al hueso quebradizo; a menudo se acompaña de escleróticas azules, anomalías dentales o dentinogénesis imperfecta, pérdida auditiva progresiva y antecedentes familiares positivos. La mayoría de los pacientes tiene mutaciones en uno de dos genes que codifican la colágena tipo I. Existen varios tipos de osteogénesis imperfecta, desde la más leve hasta el tipo más crónico. (34)

Clasificación por tipos de osteogénesis imperfecta.

TIPO	FENOTIPO	MANIFESTACIÓN CLÍNICA	DEFECTO PROTEÍCO
I	No deformante con escleróticas azules	Fragilidad ósea leve a moderada, talla normal o casi normal, escleróticas azules, dentición normal en la mayoría, pérdida auditiva en cerca del 50%.	Haploinsuficiencia de colágeno.
II	Letal en la etapa perinatal	Fragilidad ósea extrema, talla baja, arqueamiento de huesos largos, escleróticas azules.	Mutaciones estructurales del colágeno tipo I
III	Con deformación progresiva	Deformidad moderada a grave, escleróticas azules al nacer, pérdida auditiva y dentición anómala frecuentes.	<ul style="list-style-type: none"> • Mutaciones estructurales de colágeno tipo I. • Modificación posterior a la traducción de colágeno y mecanismos de plegamiento, eliminación proteolítica. • Defecto en la formación de hueso
IV	Variable común con escleróticas azules	Fragilidad ósea leve a moderada, escleróticas normales, dentición variable, pérdida auditiva en menor del 10%	Mutaciones estructurales del colágeno tipo I, defecto en la formación de hueso.
V	Con calcificación de las membranas interóseas	Calcificación de las membranas interóseas en antebrazos y piernas, o callo hipertrófico, deformidad ósea variable, escleróticas y dentición normales.	Defecto en la formación de hueso.
Buck tipo I	Síndrome	Contracturas con pterigoides, fracturas en la lactancia o infancia temprana, tala corta postnatal, deformidad grave de extremidades y escoliosis progresiva.	Mecanismos de plegamiento de colágeno.
Buck tipo II	Síndrome	Igual que tipo I	Modificación de la lisina posterior a la traducción del colágeno.

Fuente: Elaboración propia, 2020. La información contenida en este cuadro fue obtenida de Harrison, T; Resnick, W. R; Wintrobe, M. M; Thorn, G. W; Adams, R. D; Beeson, P. B; Bennett, I. L; Braunwald, E; Isselbacher, K. J; Petersdorf, R. G; Wilson, J. D; Martin, J. B; Fauci, A. S; Root, R; Kasper, D. L; Hauser, S. L; Longo, D. L; Jameson, J. L. y Loscalzo, J. (2016) **HARRISON, PRINCIPIOS DE MEDICINA INTERNA.** VOLUMEN 2. 19ª Edición; Editorial McGRAW-HILL interamericana editores, S.A. pp. 2508.

En la osteogénesis imperfecta los dientes pueden ser normales, mostrar una moderada alteración de la coloración o ser claramente anómalos. El esmalte suele tener un aspecto normal, pero los dientes presentan a veces color ámbar, amarillo, marrón o un azul translúcido característico por deficiencia de la dentina, que es rica en colágena tipo I. En general, parece que el tamaño de los dientes temporales es menor de lo normal, mientras que la forma de los permanentes a menudo es campaniforme con una base reducida. En algunos individuos, los dientes se fracturan con facilidad y deben extraerse. Sin embargo, se pueden heredar defectos dentales similares en ausencia de signos de osteogénesis imperfecta. (34) El diagnóstico se establece con

base en los criterios clínicos como la presencia de fracturas acompañadas de escleróticas azules, dentinogénesis imperfecta o antecedentes familiares de la enfermedad; esta enfermedad se trata con bifosfonatos observando mejorías en el dolor óseo y la incidencia de fracturas. En cambio, aún existen preguntas sin resolver sobre los mejores protocolos de administración y los riesgos relacionados con el uso prolongado de los bifosfonatos en pacientes con osteogénesis imperfecta. Por estas razones, el consenso actual del tratamiento con bifosfonato debe limitarse a la osteogénesis imperfecta moderada o grave, en la que los posibles beneficios rebasan los riesgos. (34).

6.3.5. OSTEOPENIA

Es la alteración caracterizada por una mineralización anómala del hueso, habitualmente por el descenso en la síntesis de la matriz ósea en relación a la lisis ósea. La osteopenia es ocasionada por cualquier alteración metabólica y de crecimiento como una consecuencia secundaria o en conjunto con otras patologías óseas. El grado de osteopenia puede ser difícil de valorar, ya que las fracturas pasadas limitan el ejercicio, lo que agrava aún más la pérdida de la masa ósea. (34)

En el estudio realizado por Sguiglia, Schutz se concluye que los fármacos antirresortivos como el alendronato y ácido zoledrónico reducen el riesgo de fractura en pacientes con osteopenia y podrían ser útiles para prevenir fracturas en mujeres mayores de 65 años con elevado riesgo de fractura, independientemente del resultado de la densitometría debido a que se considera osteopenia si se encuentra entre valores de entre -1,0 y -2,5. (72).

6.3.6. ARTRITIS REUMATOIDE

Es la inflamación articular que se produce durante la fase aguda de la fiebre reumática y puede ser aguda, juvenil o crónica. Es una enfermedad del colágeno de tipo inflamatoria crónica, destructiva y a veces deformante, que tiene un componente autoinmunitario y suele manifestarse por primera vez en su mayoría en mujeres de 36 y 50 años. “Se caracteriza por una inflamación simétrica de las membranas sinoviales

y aumento del exudado sinovial que conduce a un engrosamiento de las membranas e hinchazón de las articulaciones del cuerpo humano.” (34)

La inflamación articular es el elemento incitador del daño articular y la causa más importante de discapacidad funcional en las fases iniciales de la enfermedad; se considera que la artritis reumatoide es una enfermedad inducida por macrófagos porque dicho tipo de célula es la productora predominante de citocinas proinflamatorias dentro de la articulación; activan a los fibroblastos sinoviales, estimulan la angiogénesis, induce las vías de sensibilización de receptores de dolor e impulsa la osteoclastogénesis. Los fibroblastos secretan enzimas de la degradación del cartílago articular y la activación de osteoclastos en el sitio, está vinculada en la aparición de erosión focal de hueso; la estimulación de los osteoclastos también contribuye a la pérdida ósea generalizada y a la osteoporosis. La mayor osteólisis es sólo parte del cuadro evolutivo de artritis reumatoide dado que la menor formación de hueso interviene de manera decisiva en el remodelamiento del hueso en sitios de inflamación, entre mayor sea el cuadro evolutivo es mayor la degradación de cartílago y del hueso, existiendo una pérdida irreversible del mismo. (34)

La artritis reumatoide se trata con antiinflamatorios no esteroideos, glucocorticoides, antirreumáticos modificadores de la enfermedad entre ellos la hidroxicloroquina, fármacos anti-factor de necrosis tumoral, anticuerpos monoclonales como el tocilizumab, rituximab e inhibidores micromoleculares. (34) Según el artículo de Puche, se usan bifosfonatos y el anticuerpo monoclonal, denosumab para tratar esta enfermedad en estadios avanzados o crónicos. (6, 65)

6.3.7. MENOPAUSIA Y TRATAMIENTO HORMONAL POSMENOPÁUSICO

La menopausia es la suspensión permanente de la menstruación por pérdida de la función folicular de los ovarios; se diagnostica de manera retrospectiva después de 12 meses de amenorrea, en una edad promedio en la que ocurre es a los 51 años en mujeres estadounidenses. El término perimenopausia es el lapso que precede a la menopausia, cuando disminuye la fecundidad e incrementan las irregularidades del

ciclo menstrual, hasta el primer año después del climaterio; el inicio de la perimenopausia ocurre de dos a ocho años antes de la última menstruación y tiene una duración media de cuatro años y el tabaquismo acelera dos años la transición a la menopausia. (34)

Aunque la perimenopausia y la posmenopausia tienen muchos síntomas en común, su fisiología y el manejo clínico son diferentes; los anticonceptivos orales en dosis bajas se han convertido en el pilar del tratamiento de la perimenopausia, en tanto que el tratamiento hormonal posmenopáusico es un método común para aliviar los síntomas después de que cesa la menstruación. Usar o no usar un tratamiento hormonal es una de las decisiones de salud más complejas para las mujeres, dicho tratamiento se utiliza como estrategia para prevenir múltiples trastornos que se aceleran después de la menopausia, como la osteoporosis y las enfermedades cardiovasculares. Es difícil a pesar del tratamiento, lograr un balance entre los beneficios y los riesgos para cada paciente por ejemplo la aparición de tipos de cáncer en mama, de endometrio, ovario, cardiopatías, etc. “Es importante conocer la variedad de opciones farmacológicas utilizadas para evaluar los beneficios y riesgos al usar un tratamiento hormonal como por ejemplo los bifosfonatos, y otros fármacos para tratar la osteoporosis, o medicamentos para disminuir los niveles de colesterol, calcio o vitaminas para evitar mayores riesgos.” (34)

6.3.8. TRASTORNOS NEOPLÁSICOS

Las neoplasias son formaciones anómalas de células nuevas que pueden ser benignas o malignas. Las primeras son conocidas como tumores, característicamente localizados, con cápsula fibrosa, de crecimiento potencialmente limitado, forma regular y células bien diferenciadas; una neoplasia benigna no invade tejido adyacente ni metastatiza a distancia a excepción de las segundas, las neoplasias malignas que tienden a crecer, invadir y metastatizar.

Las neoplasias malignas suelen tener una forma irregular y están compuestos por células poco diferenciadas y son conocidas mejor con el nombre de cáncer; es

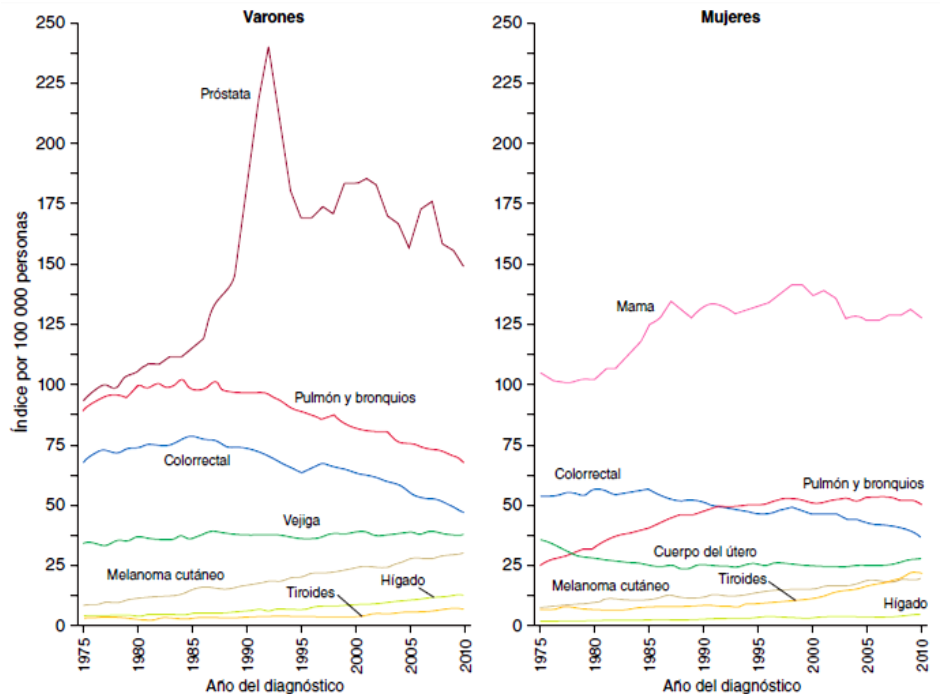
importante recordar que toda neoplasia benigna puede llegar a ser maligna si posee los predisponentes para serlo. “La aplicación de las técnicas terapéuticas actuales como cirugía, radioterapia, quimioterapia y tratamientos biológicos, permite la curación de casi dos de cada tres individuos diagnosticados con neoplasias malignas.” (34)

El cáncer lleva al individuo a una etapa de disfunción, por la incapacidad que posee la célula cancerosa para conservar su función especializada afectando a las demás células por sí mismas; debido a que la célula cancerosa compite por la supervivencia y usa la mutabilidad natural y la selección biológica para sacar ventaja en relación con las células normales, teniendo una evolución mucho más rápida, por lo cual sus factores de crecimiento se vuelven más grandes, más rápidos e invasivos. “En 2008 se calculó que a nivel mundial hubo 12.7 millones de casos nuevos de cáncer y 7.6 millones de fallecimientos por esa causa.” (34)

El cáncer de pulmón es el más frecuente y la causa más común de muerte en el mundo y el cáncer de mama ocupa el segundo lugar en frecuencia a nivel mundial; sin embargo, éste ocupa el quinto lugar como causa de muerte, antecedido por cáncer en otros órganos como pulmones, estómago, hígado y colorrectal. (34)

“Entre las ocho formas más frecuentes de cáncer, las más comunes en países más desarrollados en comparación con los menos desarrollados incluyen el pulmón (2 veces), mama (3 veces), próstata (2.5 veces) y colorrectal (3 veces). A diferencia de lo mencionado, los cánceres de hígado (2 veces); cuello uterino (2 veces) y esófago (2 a 3 veces) son más frecuentes en países menos desarrollados.” (34) Esto se puede entenderse mejor en la siguiente gráfica:

Incidencia de algunos tipos particulares de cáncer en los últimos 35 años en varones (A) y mujeres (B). Gráfica de R. Siegel de CA Cancer J. Clin 64:9, 2014.



Fuente: Harrison, T; Resnick, W. R; Wintrobe, M. M; Thorn, G. W; Adams, R. D; Beeson, P. B; Bennett, I. L; Braunwald, E; Isselbacher, K. J; Petersdorf, R. G; Wilson, J. D; Martin, J. B; Fauci, A. S; Root, R; Kasper, D. L; Hauser, S. L; Longo, D. L; Jameson, J. L. y Loscalzo, J. (2016) **HARRISON, PRINCIPIOS DE MEDICINA INTERNA. VOLUMEN 2.** 19ª Edición; Editorial McGRAW-HILL interamericana editores, S.A. pp. 468.

Como se había mencionado la magnitud y el pronóstico en el tratamiento para los trastornos neoplásicos es muy complejo lo que requiere que el médico elabore un plan de tratamiento metódico tomando en cuenta el estado del índice funcional del paciente, su capacidad funcional, su escala funcional y sus periódicos marcadores funcionales, al considerar posibles metástasis en otras regiones del cuerpo humano como en hueso. (34) Al valorar esta información, se comprende porque algunos médicos necesitan valerse de tratamientos farmacológicos de apoyo como los son los fármacos antirresortivos, por ejemplo, los bifosfonatos que se emplean en el tratamiento de la hipercalcemia tumoral, en la prevención y tratamiento de los eventos óseos asociados a las metástasis óseas y en la prevención de la osteoporosis asociada al cáncer de mama. “Según las recomendaciones de la American Society of Clinical Oncology (ASCO), las indicaciones aceptadas para el empleo de bifosfonatos

incluyen la hipercalcemia tumoral y los eventos óseos asociados al cáncer de mama y al mieloma múltiple.” (41) Según el artículo publicado por Fuenmayor, Jaheli; Gamez Hoyos, Ricardo y Montaña, Ramón F. en el 2013, los anticuerpos monoclonales representan uno de los grupos más importantes de los nuevos medicamentos para el tratamiento del cáncer. Gracias a los resultados alentadores observados en la clínica y a su relativa baja toxicidad, los anticuerpos se han convertido en el segmento de mayor crecimiento de las grandes empresas farmacéuticas, muchos de ellos diseñados para enlazarse a diferentes moléculas o proteínas que son un objetivo blanco de ataque para inhibir la proliferación celular, la metástasis y la angiogénesis. (30) El anticuerpo monoclonal con actividad antirresortiva como lo es el denosumab; basado en el estudio realizado por Smith, Tammela y otros en el 2009, afirman que el denosumab es utilizado para proporcionar un aumento de la densidad mineral ósea en todos los sitios y una reducción de la incidencia de nuevas fracturas vertebrales entre los hombres que reciben terapia de privación de andrógenos para el cáncer de próstata no metastásico. (74) Sin embargo, para los autores Manzaneque, A. y otros en el 2017 aseveran que el denosumab se administra principalmente en pacientes con cáncer de mama y próstata con metástasis a tejido óseo en especial a aquellos pacientes que reciben tratamiento ambulatorio concomitante del cáncer, ya que el fármaco se propone como una alternativa más conveniente al bifosfonato zoledronato intravenoso en casos en donde el paciente padece de insuficiencia renal. (50)

6.4. MEDICAMENTOS ANTIRRESORTIVOS

6.4.1. DEFINICIÓN

Se les llama antirresortivos a aquellos medicamentos que actúan sobre los osteoclastos, inhibiendo o retrasando el proceso de resorción ósea y estabilizando o hasta incrementado la masa ósea del hueso. (26) Entre los medicamentos antirresortivos más utilizados para enfermedades y alteraciones del metabolismo óseo se encuentran los bifosfonatos y algunos anticuerpos monoclonales en el mercado, siendo el más conocido el denosumab.

6.4.2. BIFOSFONATOS

Son un conjunto de medicamentos antirresortivos utilizados en los tratamientos de diversas patologías y alteraciones que afectan al metabolismo óseo, así como para su prevención. Estos medicamentos son prescritos en las enfermedades como: osteoporosis, osteomalacia, enfermedad de paget, osteogénesis imperfecta, osteopenia, artritis reumatoide, menopausia, osteoporosis posmenopáusica y trastornos neoplásicos. (34, 65, 68, 69, 84)

6.4.2.1. HISTORIA

Los bifosfonatos fueron sintetizados en el siglo XIX por químicos alemanes quienes buscaban prevenir el depósito industrial del carbonato de calcio de sus chimeneas. A principios del siglo XX la industria química usó los bifosfonatos como agentes anticorrosivos y antisarro por su capacidad de inhibir la formación de depósitos de calcio en varias superficies. Los primeros estudios con bifosfonatos en medicina se realizaron en el año 1966 pero fue hasta el año 1969 que los bifosfonatos aparecieron en el marco de la medicina. (37) Posteriormente en los años setenta se introdujo el primer bifosfonato con fines terapéuticos y en los años noventa, el pamidronato se presentó en el mercado como alternativa para tratar la osteoporosis posmenopáusica, la enfermedad de Paget, la hipercalcemia tumoral maligna, las metástasis óseas y el mieloma múltiple. “En el año 1998, Berenson utilizó el pamidronato para disminuir las disfunciones óseas. En el año 2000, el ácido zolendronato ayudó a inhibir la reabsorción ósea suprimiendo la actividad de los osteoclastos de la hipercalcemia. En el año 2001, la FDA aprobó el uso de los bifosfonatos de tercera generación pamidronato y zoledronato para el tratamiento de la hipercalcemia. Dos años más tarde se registró la aparición de osteonecrosis asociado a estos últimos bifosfonatos de tercera generación.” (37)

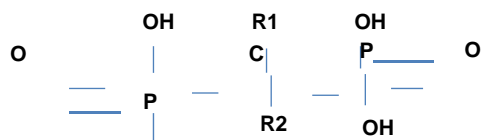
6.4.2.2. ESTRUCTURA QUÍMICA Y CLASIFICACIÓN

“Los bifosfonatos son medicamentos análogos del pirofosfato, en los cuales el enlace P-O-P se ha sustituido por un enlace P-C-P no hidrolizable.” (39) Es decir, que es un medicamento que se caracteriza por la presencia de dos átomos de

fósforo unidos a un átomo de carbono, lo que les confiere que sean “medicamentos con gran resistencia a la hidrólisis enzimática, pues tienen gran afinidad por el fosfato cálcico, el cual permite que se unan con gran facilidad al hueso, específicamente a la hidroxiapatita.” (48) Algunos bifosfonatos se les agrega al carbono central en su composición química y a su vez dos cadenas laterales con el objetivo de volverlos antirresortivos más potentes y con mayor duración de acción en el organismo, siendo estos una cadena R1 y R2. La cadena R1 suele ser un grupo hidroxilo (-OH) que aumenta la capacidad del fármaco para unirse aún más al calcio. La cadena R2 es más variada y es la que determina el potencial antirresortivo del medicamento. Dependiendo de su estructura y composición química los bifosfonatos están clasificados en dos grandes grupos, en función de la presencia o no de un grupo nitrogenado en su composición:

- **Simples:** Son aquellos bifosfonatos que no están nitrogenados. En este grupo se encuentran el etidronato, clodronato y tiludronato.
- **Aminobifosfonatos:** Son aquellos bifosfonatos que contienen una amina primaria o terciaria en una cadena alquil (pamidronato, aledronato e ibandronato) además pueden tener o no un grupo heterocíclico de nitrógeno en el R2 (risedronato y zoledronato). Dicho grupo nitrogenado es el que les confiere a los bifosfonatos un mayor potencial antirresortivo frente aquellos bifosfonatos que no lo contienen, ya que, al agregar el nitrógeno a la estructura química del medicamento, este permite aumentar la capacidad de este de interactuar con otras moléculas específicas del cuerpo determinando así una mayor actividad biológica del medicamento.

Estructura química de los bifosfonatos.



Fuente: Elaboración propia, Andrea Méndez y César Cotom; 2020.

Tipos de bifosfonatos y grupo al que pertenecen

BIFOSFONATO		ADMINISTRACIÓN	POTENCIA	
No Nitrogenados		Etidronato	Oral	1
		Clodronato	Oral	10
		Tiludronato	Oral	50
Nitrogenados	Alkil-amino bifosfonatos	Alendronato	Oral	1000
		Ibandronato	Oral/IV	1000
		Pamidronato	IV	1000-5000
	Heterociclos	Risedronato	Oral	1000
		Zoledronato	IV	10000

Fuente: Cardona, F. et al. (2009). **Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. An update.** An Sist Sanit Navar. 32(3): 413-21.

6.4.2.3. FARMACODINÁMICA Y FARMACOCINÉTICA DE LOS BIFOSFONATOS

Los bifosfonatos son medicamentos antirresortivos que se caracterizan por una baja absorción intestinal del 1-5% de la dosis vía oral y de 50% en dosis intravenosa, pero son medicamentos que son altamente captados y retenidos a nivel óseo. “Se estima que aproximadamente el 80% del medicamento es eliminado por el riñón y el 20% captado por el hueso. Su vida media plasmática es de sólo una hora, pero su permanencia, una vez captado por el hueso es de años.” (35) Por lo que son medicamentos que después de ser consumidos o ingresados al cuerpo, tienen la capacidad de estar por varios años, inclusive después de terminar la terapia antirresortiva. Estos medicamentos además tienen una difícil absorción al consumirlos con alimentos, por lo tanto, se recomienda su ingesta por vía oral en ayunas, media hora antes de la última comida.

6.4.2.3.1. MECANISMO DE ACCIÓN

Los bifosfonatos ejercen múltiples efectos sobre la homeostasia mineral ósea al ser medicamentos con elevada liposubilidad que son absorbidos, almacenados y excretados por el organismo sin metabolizarse. Su eficacia clínica y toxicidad en el tejido óseo se debe en gran parte a su capacidad de retardar la formación y la disolución de cristales de hidroxapatita, al tener los bifosfonatos con alta afinidad por el calcio de la hidroxapatita, principalmente en los sitios en los que hay bastante remodelación ósea activa. Los bifosfonatos al unirse a la hidroxapatita son rápidamente aclarados en la sangre y selectivamente absorbidos por las superficies minerales óseas, en donde pueden permanecer

hasta que son liberados y engullidos por los osteoclastos. “El bifosfonato una vez captado por pinocitosis y/o fagocitosis se localiza fundamentalmente en vacuolas intracelulares así como en otros compartimentos del citoplasma, en las mitocondrias y en el núcleo de las células del tejido óseo. Esta internalización de los bifosfonatos es lo que lo hace responsable de los efectos sobre el reclutamiento, la diferenciación y la capacidad resortiva de los osteoclastos. Algunos de los bifosfonatos permiten incrementar la densidad mineral ósea mucho más allá del período de dos años previsto para un fármaco de este tipo, esto dependiendo principalmente de la estructura química que lo forme, cuyos efectos están limitados a lentificar la resorción ósea en el hueso.” (35)

Existen diferentes estudios en los que se han contemplado una permanencia de los bifosfonatos en el tejido óseo del cuerpo de hasta 8 años desde que se termina la terapia antirresortiva. Esto puede deberse a sus efectos celulares que los bifosfonatos pueden producir, “entre los que se encuentran la restricción de la producción en la forma activa de la vitamina D, inhibición del transporte intestinal del calcio, cambios metabólicos en células óseas como la inhibición de la glucólisis, limitación del crecimiento celular y cambios en la actividad de las fosfatasa ácida y alcalina.” (39) “A nivel tisular mediante: La alteración del reclutamiento, adhesión, apoptosis y actividad de los osteoblastos; y a nivel molecular mediante la función osteoclástica, por la interacción con sus receptores de superficie o enzimas intracelulares, al favorecer la formación de precursores de los osteoblastos, aumentando su número y diferenciación, lo que a su vez favorece la liberación de sustancias inhibitoras de los osteoclastos.” (60)

En resumen, los cambios estructurales a los que son sometidos los osteoclastos causados por el consumo de los bifosfonatos que afectan su capacidad para reabsorber el hueso incluyen:

- I. Pérdida del borde fruncido o festoneado adyacente a la superficie ósea que es esencial para que se produzca el proceso de resorción ósea;
- II. Rotura del citoesqueleto del osteoclasto y pérdida de la estructura del osteoclasto.

Específicamente para los bifosfonatos que no contienen nitrógeno es decir en los bifosfonatos simples, estos medicamentos se metabolizan dentro del osteoclasto en análogos no hidrolizables de ATP que se acumulan dentro de la célula, lo que inhibe la función de los osteoclastos y da como resultado la apoptosis. En otras palabras, sin nitrógeno los bifosfonatos no afectan la vía del mevalonato ni inhiben la prenilación de proteínas, si no que su efecto farmacológico es la inducción de la muerte celular.

En el caso de los aminobifosfonatos estos medicamentos sí inhiben al pirofosfato de farnesilosintasa, “una enzima de la vía del mevalonato que parece ser crítica para la supervivencia de los osteoclastos y que se le asocia un posible efecto antiangiogénico.” (39) Por lo tanto, solo los bifosfonatos que son aminados tienen esta cualidad y esto puede ser la causa de algunas de las diferencias clínicas observadas en los efectos de los diversos bifosfonatos sobre la homeostasia mineral ósea.

6.4.2.3.2. VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Puede ser por vía intravenosa o por vía oral, esto dependerá del tipo de bifosfonato. “Generalmente la dosis diaria, semanal o mensual son dadas por la vía oral. Y la vía intravenosa generalmente es dada cada cuatro meses o una vez al año.” (5)

6.4.2.3.3. VÍA DE ELIMINACIÓN

“La excreción y eliminación del resto del medicamento que no fue absorbido por el cuerpo, se realiza a través de la orina sin ser metabolizado.” (35) Pero es necesario entender que, aunque se excrete por la orina la mayor parte del

medicamento, aún queda el 20% captado por el hueso que es la parte que puede generar el efecto antirresortivo por años.

6.4.2.4. TIPOS DE BIFOSFONATOS ANTIRRESORTIVOS QUE PUEDEN GENERAR OSTEONECROSIS MAXILOMANDIBULAR

Actualmente todos los bifosfonatos antirresortivos pueden generar el riesgo de producir osteonecrosis maxilomandibular por medicamentos, tengan o no un grupo aminobifosfatado o un grupo nitrogenado.

El riesgo dependerá mucho de la dosis y vía de administración, así como de su estructura química que la conforma, como se mencionó, al igual que los grupos R que lo conformen, esto unido al estilo de vida del consumidor de estos medicamentos.

En Guatemala hasta el año 2018 se encontraban algunos bifosfonatos con registro sanitario vigente por el Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social (55), pero ninguna información actualizada o de investigación sobre su uso y prescripción en las instituciones públicas del país:

Bifosfonatos con registro sanitario vigentes en Guatemala por el Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social.

REGISTRO	PRODUCTO	PRINCIPIO ACTIVO	TITULAR	PAÍS DE ORIGEN	AGENTE 1	AGENTE 2
PF-19684	AREDIA 90 mg polvo y solución para uso parenteral	PAMIDRONATE DISODIUM	Novartis Pharma Schweiz AG	Suiza	Novartis Farmacéutica S.A. (ac)	Agencias J.I. Cohen
F-35865	FOSAMAX PLUS 70 mg/2800 UI comprimidos	ALENDRONATO SODICO, COLECALCIFEROL	Merck Sharp & Dohme De México, S.A. De C.V.	España	J.I.Cohen, S.A.	Agencias J.I. Cohen

PF-42088	FOSAMAX PLUS 70 mg/5600 UI Comprimidos	ALENDRONATO SODICO, COLECALCIFEROL	Merck Sharp & Dohme Limited	España	J.I.Cohen, S.A.	Amicelco
PF-25403	FOSAMAX 70 mg comprimidos	ALENDRONATO SODICO	Merck Sharp & Dohme De México, S.A. De C.V.	México	J.I.Cohen, S.A.	Agencias J.I. Cohen
PF-14915	FOSAMAX 10 mg Tabletas	ALENDRONATO SODICO	Merck Sharp & Dohme De México, S.A. De C.V.	México	Colon S.A.	Agencias J.I. Cohen
PF-27733	ACTONEL 35 mg Tabletas recubiertas	RESIDRONATO SODICO	Warner Chilcott (US), LLC.	Estados Unidos de América	Sanofi-Aventis De Guatemala	J.I.Cohe n, S.A.
PF-43052	ACTONEL 150 mg Comprimidos recubiertos	RESIDRONATO SODICO	Warner Chilcott (US), LLC.	Estados Unidos de América	Sanofi-Aventis De Guatemala	Agencias J.I. Cohen
PF-25325	ACTONEL 30 mg Comprimidos Recubiertos	RESIDRONATO SODICO	Hoechst Marion Roussel	Estados Unidos de América	--	--
PF-23363	ACTONEL 5 mg. Tabletas recubiertas	RESIDRONATO	Procter & Gamble Pharmaceuticals Inc.	Estados Unidos de América	Sanofi-Aventis De Guatemala	--
PF-34334	BONVIVA 2.5 mg comprimidos recubiertos	ÁCIDO IBANDRONICO	F-Hoffmann La Roche Ltd.	Suiza	J.I.Cohen, S.A.	Agencias J.I. Cohen
PF-36723	BONVIVA 150 mg comprimido recubierto	ACIDO IBANDRONICO	F-Hoffmann La Roche Ltd.	Suiza	J.I.Cohen, S.A.	Agencias J.I. Cohen
PF-39748	BONVIVA 3 mg/ 3 ml Solución Inyectable	ACIDO IBANDRONICO	Atnahs Pharma Uk Llimited	Alemania	J.I.Cohen, S.A.	Agencias J.I. Cohen
PF-35784	BONDRONAT 50 mg comprimidos recubiertos simples	ACIDO IBANDRONICO	F. Hoffmann-La Roche, S.A.	Suiza	J.I.Cohen, S.A.	Agencias J. I. Cohen
PF-48920	BONDRONAT 50 mg Comprimidos recubiertos simples	ACIDO IBANDRONICO	F. Hoffmann-La Roche, S.A.	México	J.I.Cohen, S.A.	Agencias J. I. Cohen
PF-34366	BONDRONAT 1 mg/ml solución inyectable	ACIDO IBANDRONICO	Atnahs Pharma Uk Llimited	Alemania	J.I.Cohen, S.A.	Agencias J. I. Cohen

PF-55148	ACLASTA 5 mg/100 ml Solución para infusión	ZOLEDRONATO	Novartis Pharma AG	Austria	J.I.Cohen, S.A.	Novartis Farmacéutica, Sociedad Anónima (América Central)
PF-35170	ACLASTA 5 mg/100 ml Solución para Infusión	ZOLEDRONATO	Novartis Pharma AG	Suiza	J.I.Cohen, S.A.	Novartis Farmacéutica, Sociedad Anónima (América Central)
PF-23860	ZOMETA 4mg. Vial con polvo para infusión.	ZOLEDRONATO	Novartis Pharma AG	Suiza	Novartis Farmaceutica S.A. (ac)	--
PF-31359	ZOMETA 4mg/5mL Concentrado líquido para uso parenteral.	ZOLEDRONATO	Novartis Pharma AG	Suiza	J.I.Cohen, S.A.	Novartis Farmacéutica, Sociedad Anónima (América Central)

Fuente: Elaboración propia 2020. La información contenida en este cuadro, fue obtenida de MSPAS (Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social de Guatemala). **Registros sanitarios vigentes de productos farmacéuticos.** (en línea) Guatemala: El ministerio. Consultado el 6 de septiembre. 2020. Disponible en: <https://medicamentos.mspas.gob.gt/index.php/consultas/registros-vigentes>

6.4.2.5. EFECTOS ADVERSOS.

Las preocupaciones de seguridad de los bifosfonatos pueden variar según el tipo de bifosfonato y vía de administración del medicamento, en general los efectos secundarios de los bifosfonatos pueden variar desde:

- “Irritación gastrointestinal superior, cefalea, dispepsia, diarrea y estreñimiento.” (48)
- Reacción aguda gripal (en la primera infusión)
- Estomatitis
- “Hueso adinámico, insuficiencia renal, osteonecrosis mandibular y fracturas subtrocacéntricas.” (24)

6.4.3. ANTICUERPOS MONOCLONALES

Son anticuerpos producidos por una célula híbrida o sintética, formada por la fusión de una célula dañada y una célula productora de anticuerpo, conocido como hibridomas, o por una fuente celular productora de anticuerpos para un antígeno específico. Es

decir que los anticuerpos son proteínas séricas que pertenecen a la superfamilia de las inmunoglobulinas y poseen la capacidad natural de enlazarse de manera específica a una gran diversidad de moléculas que inhiben o activan una acción dentro de cualquier organismo. (17) Según su procedencia y el uso para el cual fueron diseñados, los anticuerpos terapéuticos o conocidos como anticuerpos monoclonales, siguen una nomenclatura particular establecida por USAN (United States adopted name). Así, el nombre de todos ellos termina con el sufijo “mab”, para referirse a que se trata de un “anticuerpo monoclonal” del inglés monoclonal antibody. (32)

6.4.3.1. HISTORIA

Los anticuerpos monoclonales de primera generación aparecieron a mediados de los años setenta para convertirse en las principales herramientas técnicas analíticas como los radioinmunoensayos, los ensayos inmunoenzimáticos y la citometría de flujo. Más recientemente, avances importantes en el área de la biología molecular y el desarrollo de técnicas de ADN recombinante han hecho posible la creación de anticuerpos recombinantes, también llamados anticuerpos monoclonales de segunda generación. (29) Los anticuerpos monoclonales se descubrieron en la primera mitad de los años setenta por Milstein y Köhler en el laboratorio de biología molecular de Cambridge, Reino Unido. Estos autores investigaban los mecanismos moleculares de los anticuerpos y necesitaban producir una célula B inmortal con especificidad conocida, y así poder analizar en detalle las mutaciones de los genes de las inmunoglobulinas. Para ello fusionaron una línea de células de mieloma murino, es decir tumores que se originan espontáneamente en ratones, sensible a ciertos fármacos, con células de bazo de un animal inmunizado. Mediante este procedimiento consiguieron seleccionar solamente las células híbridas y los clones con especificidad conocida; su trabajo fue publicado en Nature en 1975. (44) Sin embargo, 9 años más tarde recibieron el premio Nobel por este descubrimiento y su trascendencia fue enorme, ya que por primera vez era posible disponer de cantidades ilimitadas de anticuerpos con especificidades precisas. Lo que motivó a Michael Potter, en los años sesenta, a crear una línea de anticuerpos llamados MOPC21 a través de linfocitos B de ganglios o bazo de ratones inmunizados con

cepas del virus Sendai, los linfocitos B no fusionados murieron y quedaban las células fusionadas que eran analizadas en placas de cultivo, seleccionando sólo los deseados y al final se llevaba a cabo la clonación de dichos anticuerpos por dilución u otros medios. (31)

El primer uso de los anticuerpos monoclonales como terapia humana fue en 1982 para el tratamiento de un linfoma o neoplasia de tejido linfático. (52) Pero estos anticuerpos monoclonados perdían eficacia porque el propio organismo creaba anticuerpos contra ellos, por lo tanto, se trató de desarrollar estrategias de ADN recombinante que dan como resultado anticuerpos monoclonales más humanizados y menos inmunogénicos. Poco tiempo después crearon anticuerpos monoclonales con una porción humana y otra de otra especie, es decir quiméricos, pero con el tiempo ocasionaban inestabilidad y menor eficacia. Fue hasta inicios del siglo XXI cuando crearon anticuerpos monoclonales humanizados que se producen en animales transgénicos portadores de genes de inmunoglobulinas humanas; los transgenes facilitaban la capacidad recombinatoria de los anticuerpos humanos. Los anticuerpos monoclonales humanizados son más ventajosos por su menor antigenicidad y mejor tolerancia para el organismo, además por su mayor tiempo en circulación en relación con los de la primera generación y, por último, en la actualidad se han creado recombinantes totalmente humanos que poseen mayor estabilidad y eficacia que los humanizados. (32)

6.4.3.2. ESTRUCTURA QUÍMICA Y CLASIFICACIÓN

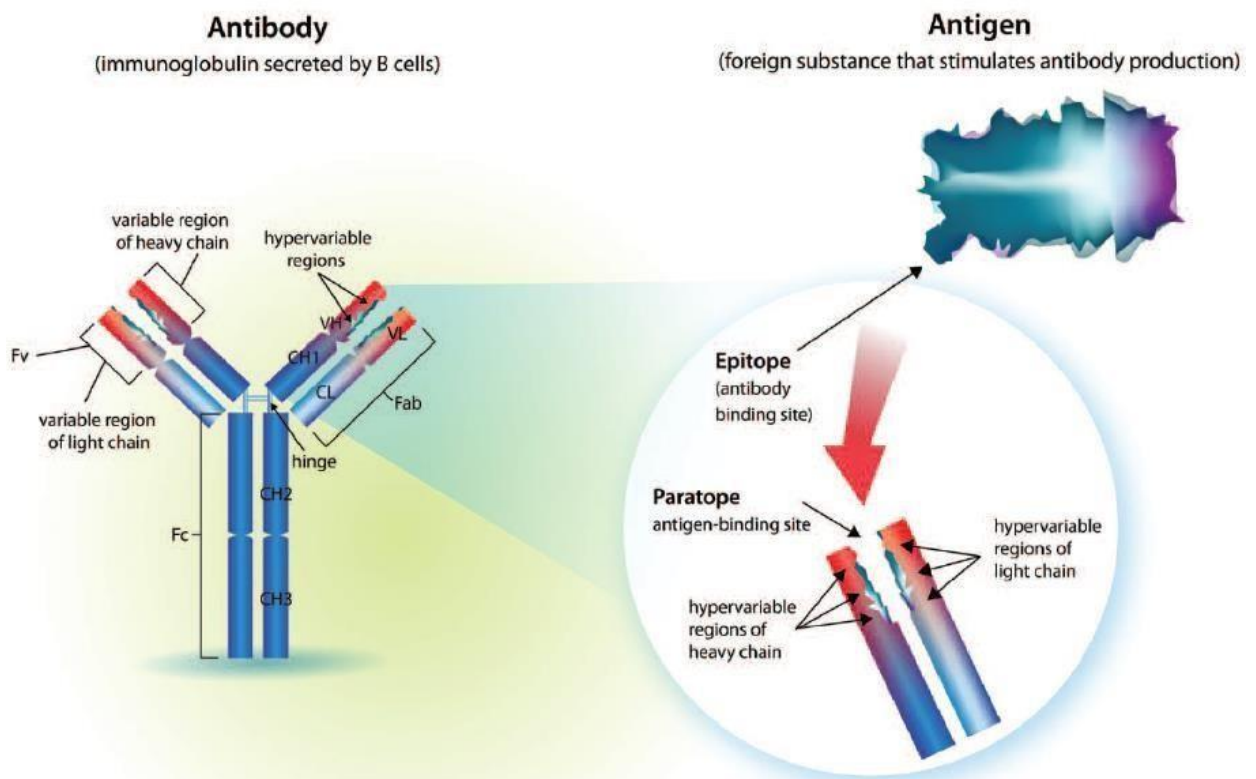
Un anticuerpo, en el organismo, es una inmunoglobulina esencial para el sistema inmune producida por el tejido linfoide en respuesta de antígenos o cuerpos extraños; cada anticuerpo es específico contra un antígeno. Por lo tanto, los anticuerpos también conocidos como inmunoglobulinas, son moléculas producidas por células B compuestas por cuatro cadenas polipeptídicas que se unen para formar una estructura en forma de Y. “Hay 5 isotipos de anticuerpos que se distinguen por diferencias en sus cadenas pesadas: isotipos IgM, IgD, IgA, IgE, e IgG.” (33) Es importante recalcar que existen 4 subclases de IgG (IgG1-IgG4) en

humanos que varían en abundancia en suero y en células inmunes. (33) “IgG1 es la subclase de IgG más abundante, seguida de IgG2 e IgG4. Excepto IgG3, que tiene una vida media de eliminación de 7 días, los subtipos de IgG tienen semividas de eliminación de 20 a 21 días aproximadamente. Por tanto, la IgG es la clase más común de inmunoglobulinas utilizados como base estructural para la producción y generación de anticuerpos monoclonales.” (29) Habiendo mencionado lo anterior, la generación de los anticuerpos monoclonales terapéuticos es dado por tecnología de hibridoma, desarrollada a partir de la fusión de diferentes tipos de células, y a partir de esa combinación los anticuerpos monoclonales se clasifican en:

- Múridos: Provenientes de ratón, específicamente de células inmortales de mieloma de ratón y células B esplénicas de hiperinmunidad en animales. (32)
- Quiméricos: En los que una porción de la proteína es humana y la otra es de una especie diferente. (32)
- Humanizados: En los que casi toda la molécula es humana y sólo pequeños fragmentos de la secuencia de aminoácidos proviene de otra especie. Este proceso progresivo de humanización de los anticuerpos monoclonales responde a la necesidad de reducir su inmunogenicidad, mediante la sustitución de secuencias de roedores por secuencias humanas y así poder usarlos como herramientas en procedimientos diagnósticos in vivo, en profilaxia y en terapia en humanos. (32)
- Completamente humanos: Se desarrollaron en base a plataformas de presentación de fagos (células de defensa con capacidad fagocítica) con factores de anti-factor de necrosis tumoral alfa-completamente humano, bajo tecnología hibridoma XenoMouse (genes de inmunoglobulina endógena de ratón). Se usan células madre embrionarias mediante la elección genética y generan ratones homocigotos para crear un cruzamiento de estos ratones haciéndolos incapaces de generar inmunoglobulina de ratón que da como resultado la cepa XenoMouse que expresa anticuerpos completamente humanos y éstos ratones modificados son incapaces de producir anticuerpos de ratón. Así, las células B productoras de anticuerpos, aisladas del bazo de un XenoMouse inmunizado se utiliza para producir hibridomas y finalmente los

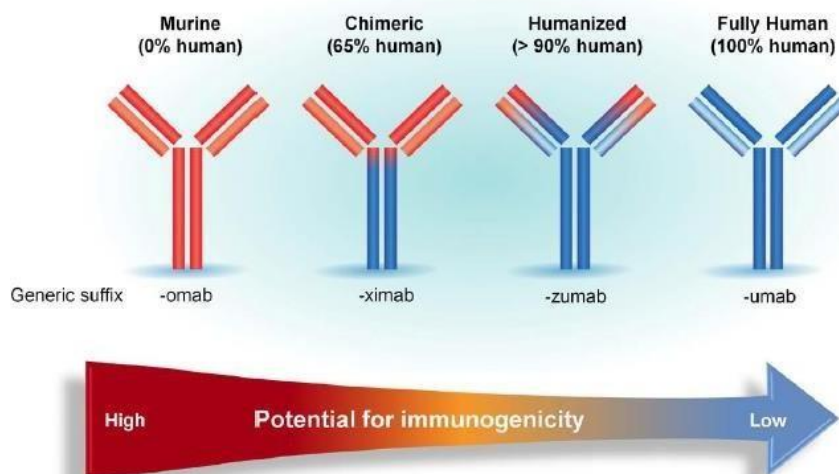
anticuerpos monoclonales se producen bajo tecnología de hibridoma que se clona. Su importancia radica en que cada hibridoma puede producir grandes cantidades de anticuerpos monoclonales totalmente humanos idénticos que pueden cultivarse indefinidamente para crear anticuerpos de la especificidad deseada, afinidad y actividad a algún objetivo blanco, ejemplo que posean actividad antirresortiva. (29)

Estructura de los anticuerpos. El anticuerpo está conformado por dos fragmentos Fab unidos a un fragmento Fc. En los fragmentos Fab se observan las regiones hipervariables (VH y VL). El Fv es el fragmento variable, VH es la cadena pesada del dominio variable y el VL es la cadena ligera de dominio variable. El fragmento cristizable (Fc), es responsable de la función efectora de unirse a los factores Fc en las células efectoras vinculando la respuesta humoral a una respuesta celular; el CH indica una cadena pesada con dominio constante y el CL indica una cadena ligera con dominio constante. (29)



Fuente: Foltz, Ian; Karow, Margaret y Wasserman, Scott. (2013) **Evolución y aparición de anticuerpos monoclonales terapéuticos: lo que los cardiólogos necesitan saber.** Figura 1. Journal American Heart Association, Inc. Dallas, Estados Unidos. 127 (22), pp. 2224.

Clasificación de los anticuerpos monoclonales según el potencial de humanización. Entre mayor humanización se reduce su inmunogenicidad.



Fuente: Foltz, Ian; Karow, Margaret y Wasserman, Scott. (2013) **Evolución y aparición de anticuerpos monoclonales terapéuticos: lo que los cardiólogos necesitan saber.** Figura 2. Journal American Heart Association, Inc. Dallas, Estados Unidos. 127 (22), pp. 2225.

Anticuerpos monoclonales terapéuticos comercializados con indicaciones aprobadas por la Administración de Alimentos y Medicamentos, FDA. (Diciembre de 2012)

ANTICUERPO MONOCLONAL	OBJETIVO BLANCO	MECANISMO DE ACCIÓN	TIPO DE ANTICUERPO MONOCLONAL	INDICACIÓN
ONCOLOGÍA				
Alemtuzumab	CD52	ADCC, CDC	Humanizado	CLL
Bevacizumab	VEGF	Ag	Humanizado	CRC, no células pequeñas de pulmón y riñón, carcinomas y glioblastoma
Brentuximab vedotin	CD30	ADC	Quimérico	HL, linfoma
Cetuximab	EGFR	Ag, ADCC	Quimérico	Carcinoma de células escamosas.
Ibritumomab	CD20	Ag	Murino	NHL
Ipilimumab	CTLA-4	Ag	Humano	Melanoma
Ofatumumab	CD20	Ag, ADCC, CDC	Humano	CLL
Panitumumab	EGFR	Ag	Humano	CRC
Pertuzumab	HER2	Ag, ADCC, CDC	Humanizado	Cáncer de mama
Rituximab	CD20	Ag, ACC, CDC	Quimérico	NHL, CLL
Tositumomab	CD20	Ag	Murino	NHL
Trastuzumab	HER2	Ag, ADCC	Humanizado	Cáncer de mama, adenocarcinoma.

CONFIGURACIÓN INMUNOMODULADORA				
Adalimumab	TNF-alpha	Ag, ADCC, CDC	Humano	RA, PsA, AS, CD, PsO, JIA.
Basiliximab	CD25	Ag	Quimérico	Rechazo de trasplante de órganos (Riñón)
Belimumab	Soluciones	Ag	Humano	Lupus eritematoso
Canakinumab	IL-1 Beta	Ag	Humano	Síndrome periódico asociado a criopirina
Certolizumab	TNF-alpha	Ag	Humanizado	RA, CD
Golimumab	TNF-alpha	Ag, ADCC, CDC	Humano	RA, PsA, AS
Infliximab	TNF-alpha	Ag, ADCC, CDC	Quimérico	RA, PsA, AS, CD, colitis ulcerativa, PsO
Natalizumab	Alpha4-integrina	Ag	Humanizado	Esclerosis múltiple
Omalizumab	IgE	Ag	Humanizado	Asma alérgica
Rituximab	CD20	Ag, ADCC, CDC	Quimérico	Granulomatosis de Wegener
Tocilizumab	IL-6 receptor	Ag	Humanizado	RA, JIA
Ustekinumab	p40, subunidad de la IL-2 y IL-3	Ag	Humano	PsO
CARDIOLOGÍA				
Abciximab	Glicoproteína IIb/IIIa	Ag	Quimérico Fab	Intervención coronaria percutánea
OTROS				
Denosumab	RANKL	Ag	Humano	Alto riesgo de fractura por PMO, CRPC o cáncer de mama tratado con inhibidor de la aromatasa
Eculizumab	Proteína del complemento C5	Ag	Humanizado	Hemoglobinuria paroxística nocturna, síndrome urémico hemolítico atípico
Palivizumab	RSV F proteína	Ag	Humanizado	RSV infección
Ranibizumab	VEGF-A	Ag	Humanizado	Degeneración macular húmeda relacionada con la edad, edema macular oclusión de la vena post-retiniana
Raxibacumab	Toxina de Bacillus anthrax	Ag	Humano	Anthrax inhalación

“ADC indica conjugado de anticuerpo-fármaco; ADCC, citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos; Ag, mecanismo (directo) mediado por antígenos; AS, espondilitis anquilosante; BlyS, estimulador de linfocitos B; EC, enfermedad de Crohn; CDC, citotoxicidad dependiente del complemento; CLL, leucemia linfocítica crónica; CRC, cáncer colorrectal; CRPC, cáncer de próstata resistente a la castración; CTLA-4, antígeno 4 de linfocito T citotóxico; EGFR, receptor del factor de crecimiento epidérmico; Fab, fragmento de unión a antígeno; HER2, humano receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico; HL, linfoma de Hodgkin; IgE, inmunoglobulina E; IL, interleucina; AIJ, artritis idiopática juvenil; MMAE, monometil auristatina E; NHL, linfoma no Hodgkin; PMO, osteoporosis posmenopáusicas; PsA, artritis psoriásica; PsO, psoriasis en placas; RA, artritis reumatoide; RANKL, activador del receptor de ligando del factor nuclear; RSV, virus respiratorio sincitial; TNF α , factor de necrosis tumoral α ; y VEGF, factor de crecimiento endotelial vascular. No se incluyen los anticuerpos monoclonales de diagnóstico ni los productos terapéuticos que recibieron aprobación pero que desde entonces se retiraron del mercado estadounidense” (Foltz, Ian; Karow, Margaret y Wasserman, Scott. 2013).

Fuente: Foltz, Ian; Karow, Margaret y Wasserman, Scott. (2013) **Evolución y aparición de anticuerpos monoclonales terapéuticos: lo que los cardiólogos necesitan saber. Tabla No.1.** Journal American Heart Association, Inc. Dallas, Estados Unidos. 127 (22), pp. 2225.

6.4.3.3. FARMACODINÁMICA Y FARMACOCINÉTICA DE LOS ANTICUERPOS MONOCLONALES.

6.4.3.3.1. MECANISMO DE ACCIÓN

Los anticuerpos actúan por efectos indirectos, debido a que los directos pueden unirse a la superficie celular vinculado a la membrana o asociado a proteínas, factores de crecimiento o proteínas circulantes. El anticuerpo unido al antígeno es decir de forma indirecta, puede modular las células; por lo tanto, los anticuerpos monoclonales terapéuticos utilizan las regiones variables de su estructura para producir un efecto sobre la biología o blanco objetivos; la actividad biológica proporcionada por la región variable se une directamente al antígeno específico. Algunos anticuerpos monoclonales tienen un mecanismo de acción que son indirectamente mediados por la región Fc del anticuerpo, pero son los más inestables. (14)

Los efectos de los anticuerpos indirectos ocurren cuando los anticuerpos se unen a las células y estimulan a las células efectoras con la capacidad de citotoxicidad celular dependientes de anticuerpos o fagocitosis como las células asesinas naturales, macrófagos y monocitos respectivamente. (29) Hay evidencia clínica cuya acción indirecta está mediado por el factor Fc, que está presente cuando la actividad es funcional in vivo, creando objetivos blancos no controlados o no deseados, provocando reacciones secundarias no controladas. (42, 79)

Otro método indirecto por el cual los anticuerpos pueden promover la muerte celular depende del complemento de citotoxicidad, en la que el anticuerpo se une a la célula diana, dando como resultado la activación de la cascada del complemento. “El grado en que un anticuerpo monoclonal puede mediar dependiente de anticuerpos de citotoxicidad celular depende de su subclase de IgG.” (29) “Los efectos también pueden ser mediados por la conjugación de anticuerpos monoclonales a fármacos, toxinas, radioisótopos o citocinas, conocidos como inmunoconjugación.” (29)

Los anticuerpos pueden ejercer sus efectos farmacológicos a través de varios mecanismos diferentes:

- Neutralizar la función del antígeno.
- Activar receptores mediante la imitación de ligando de receptores endógenos.
- Entrega de toxinas a células específicas (entrega dirigida)
- Provocación efectora junto con la modulación del antígeno. (29)

6.4.3.3.2. VÍA DE ADMINISTRACIÓN

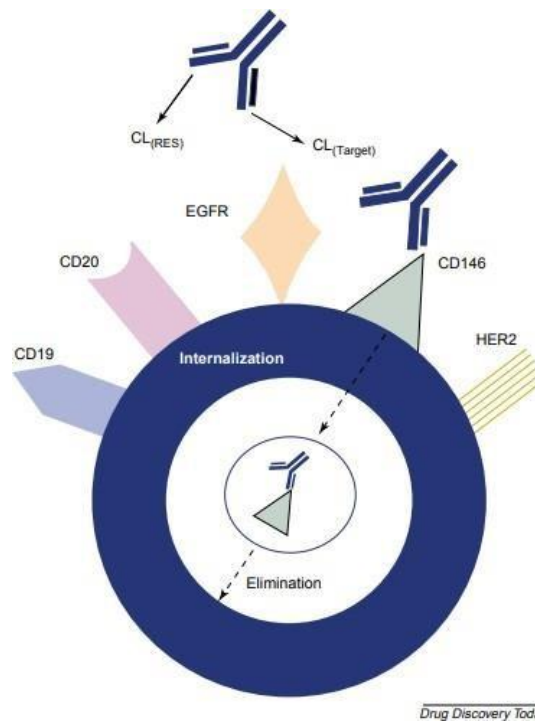
Los anticuerpos monoclonales terapéuticos se administran por vía parenteral, vía intravenosa, vía subcutánea o intramuscular. (80) La vía intravenosa es la más común para los anticuerpos monoclonales y es ventajoso por su velocidad de administración sistémica, mayor biodisponibilidad con capacidad de mayor volumen de administración. Sin embargo, tiene deficiencias relacionadas con la conveniencia, costo y la posibilidad de desencadenar reacciones a la infusión. Estas limitaciones han alimentado el interés en la administración por vía extravascular principalmente en subcutánea e intramuscular. (80)

6.4.3.3.3. MECANISMO DE ELIMINACIÓN

El aclaramiento es el proceso de extracción de una sustancia de la sangre por vía renal, por lo tanto, el aclaramiento de los anticuerpos monoclonales a través de las células del sistema retículo endotelial puede regularse mediante la interacción de varios receptores Fc. (77) Los anticuerpos monoclonales se eliminan de la circulación mediada por el antígeno diana específico y la eliminación inespecífica de las células fagocíticas y endoteliales. El sistema del retículo endotelial elimina tanto el antígeno unido como el anticuerpo monoclonal libre; dependiendo del anticuerpo y su objetivo, estos dos mecanismos ocurren en paralelo. (77)

Eliminación del anticuerpo monoclonal mediada por antígenos. Se da por la unión del anticuerpo al antígeno y la internalización posterior del complejo

anticuerpo-antígeno, seguido por la degradación del anticuerpo y antígeno, internalización que involucra al factor de crecimiento epidérmico humano (HER2), receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), CD20, entre otros.



Fuente: Tabrizi, Mohammad; Tseng, Chih y Roskos, Lorin. (2006) Mecanismos de eliminación de anticuerpos monoclonales terapéuticos. Figura 4. Drug Discovery Today, Editorial Elsevier; Nueva Jersey, Estados Unidos. 11 (1-2), pp.85.

Las interacciones de anticuerpos IgG con los receptores Fc podrían potencialmente impactar anticuerpos despeje y cambiar la forma de la porción Fc del anticuerpo monoclonal, según estudios esto le atribuye efectos secundarios no controlables y tener un impacto potencial en la eliminación de anticuerpos evitando su total eliminación. (71) Se demostró en el estudio de Kappel que el polimorfismo en uno de los receptores Fc (FcγRIIIa) afecta in vivo el aclaramiento de glóbulos rojos del anticuerpo monoclonal en humanos. (46) Sin embargo, en el estudio de Tabrizi se demostró que el deterioro del aclaramiento de eritrocitos y la presencia monocitos por medicamentos inmunomoduladores, como el metotrexato, podrían afectar potencialmente la eliminación de los anticuerpos monoclonales. (77) La farmacocinética y la

farmacodinámica de los anticuerpos monoclonales son cruciales para las aplicaciones terapéuticas de los anticuerpos monoclonales porque influyen en su desarrollo y los efectos secundarios ante el organismo.

6.4.3.4. TIPOS DE ANTICUERPOS MONOCLONALES ANTIRRESORTIVOS ASOCIADOS A OSTEONECROSIS MAXILOMANDIBULAR POR MEDICAMENTOS

6.4.3.4.1. DENOSUMAB

Es un anticuerpo monoclonal recombinante humano que está aprobado para el tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica en mujeres con o mayor riesgo de fractura en el mundo. El denosumab tiene un mecanismo de acción novedoso; se une al activador del receptor del ligando del factor nuclear κB e inhibe la resorción ósea al inhabilitar al osteoclasto en su formación, función y supervivencia. En mujeres posmenopáusicas con osteoporosis, el denosumab según varios estudios redujo el riesgo de fracturas vertebrales, no vertebrales y de cadera en comparación con el placebo durante 3 años y Moen en el 2011 basado en estos datos, realizó un estudio cambiando el medicamento de alendronato a un tratamiento continuo con denosumab. El denosumab estuvo en general bien tolerado en ensayos clínicos, aunque los efectos a largo plazo del recambio óseo obtuvieron resultados muy bajos. (54)

El denosumab se administra una vez cada 6 meses mediante inyección subcutánea, que puede ser un método de administración preferido y puede mejorar la adherencia al tratamiento en comparación con otros tratamientos para la osteoporosis. El denosumab es una nueva opción valiosa para el tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica en mujeres en riesgo aumentado o alto de fracturas, y puede ser útil en el tratamiento de primera línea en mujeres con mayor riesgo de fracturas. (54)

6.4.3.4.1.1. MECANISMO DE ACCIÓN

“El denosumab se une a RANKL, previniendo la unión de RANKL al receptor RANK encontrado en la superficie de osteoclastos y precursores

de osteoclastos. El receptor que es el objetivo blanco natural para RANKL es la osteoprotegerina, un miembro de la familia del factor de necrosis tumoral.” (46) Los osteoclastos se reabsorben y eliminan el hueso viejo, y los osteoblastos forman posteriormente una nueva matriz ósea inhibiendo la interacción de RANKL y RANK, la formación, función y supervivencia de los osteoclastos, lo que disminuye la resorción ósea. (54)

Según inmunoensayos de unión in vitro del estudio de Kostenuik, Paul y otros autores en el 2009, el denosumab se une específicamente a RANKL humano y no se unen al RANKL murino; “ligando inductor de apoptosis relacionado con TNF humano u otras proteínas de la familia de TNF, como TNFa, TNFb o CD40L. El denosumab se une al RANKL humano con una afinidad de unión, también se une a los no humanos primates RANKL, como se ha demostrado en estudios en monos cynomolgus.” (45)

6.4.3.4.1.2. EFECTOS DEL DENOSUMAB SOBRE LA HISTOLOGÍA ÓSEA, MICROARQUITECTURA Y MINERALIZACIÓN.

Los efectos del denosumab en el tejido óseo y sobre la densidad ósea cortical y trabecular en mujeres posmenopáusicas con osteoporosis según el estudio de Cummings en 2009, se administró denosumab en la osteoporosis cada 6 meses mostrando una microarquitectura trabecular y cortical normal, y una mineralización normal sin acumulación de osteoide, lo que concluyen los autores que es más eficaz que los bifosfonatos. (19)

6.4.3.4.1.3. MECANISMO DE ELIMINACIÓN DEL DENOSUMAB

“El denosumab tiene una fase de absorción prolongada con concentraciones séricas máximas alcanzando 10 días (rango de 3 a 21 días) después de una sola dosis subcutánea de 60 mg en voluntarios sanos. Las concentraciones séricas máximas tienen una media de 6,75 mg/ml. Desde 0 a 16 semanas, el área media bajo la curva de

concentración sérica-tiempo (AUC) de denosumab fue 316 mg día/ml.”
(9) Es importante recordar que en el estudio de Moen realizado en el 2011 se estableció que no existe acumulación de denosumab con múltiples dosis subcutáneas de 60 mg una vez cada 6 meses según lo recomendado, como ocurre con los bifosfonatos. La farmacocinética de denosumab no es lineal con la dosis, por lo tanto, estudios estiman que se espera que el metabolismo y la eliminación del denosumab sean los mismos que para otras inmunoglobulinas, que implica la degradación de pequeños péptidos y aminoácidos, aunque no hay estudios que comprueben lo mencionado. (53).

“El denosumab tiene una concentración y tiempo bifásico curvo, es decir que las concentraciones séricas irán disminuyendo en una fase prolongada seguida de una fase más rápida de eliminación terminal.”
(53)

En la actualidad existen reportes de casos de otros anticuerpos monoclonales diseñados para actuar en otros receptores blancos fuera del RANK y RANKL pero se cree que producen actividad antirresortiva al asociarse a células, proteínas o factores involucrados con el recambio óseo ocasionando osteonecrosis maxilomandibular, sin embargo no existe evidencia científica que avale que estos anticuerpos monoclonales induzcan osteonecrosis maxilomandibular asociada a medicamentos, siendo éste el caso sólo se hará mención de ellos, como el adalimumab que es un anticuerpo monoclonal de tipo recombinante humano, utilizado para tratar la artritis reumatoide; la información que se tiene de este fármaco es basado a través de muy pocos reportes de casos asociados a osteonecrosis maxilomandibular, afirmando que este medicamento se une al factor de necrosis tumoral alfa, encargado de mejorar la producción de los osteoclastos y osteoblastos, inhibiendo su función. (64) Otro es el ipilimumab, que es un anticuerpo monoclonal de tipo recombinante humano, utilizado para tratar algunas neoplasias malignas, debido a que es un potenciador de los linfocitos T; éste se une al antígeno asociado a los linfocitos T (CTLA-4) aumentando de esta manera la

presencia de células T, dichas células están relacionadas a la osteonecrosis maxilomandibular, ya que provocan la osteoclastogénesis a través del ligando de la osteoprotegerina que produce secuestro óseo en mayor escala. (64) Al paciente del único caso de Owosho y otros en el 2016, se demostró que el ipilimumab puede producir osteonecrosis maxilomandibular y que es tratado de la misma manera que el denosumab. Así mismo, existen otros anticuerpos monoclonales que pueden afectar la estructura ósea, actuando fuera de los receptores blanco de RANK o RANKL como el burosumab, infliximab, rituximab y romosozumab, sin embargo, no hay evidencia sobre el riesgo de osteonecrosis maxilomandibular en estos medicamentos; excepto con el romosozumab, que se ha demostrado un riesgo de padecer ONMRM al ser del 0.05% al igual que el alendronato. (69).

Esto revela una gran importancia, en especial cuando se plantea que los anticuerpos monoclonales pueden llegar a sustituir otros medicamentos, ejemplo de esto en la reciente pandemia presentada en el año 2020 ocasionada por el virus SARS-CoV-2, en medios informativos afirmaban que los científicos trabajaban en la fabricación de anticuerpos monoclonales como una alternativa para combatir los efectos del virus, aseverando que éstos son una opción para combatir el virus SARS-CoV-2, Jens Lundgren, médico especializado en enfermedades infecciosas de la Universidad de Copenhague y del hospital Rigshospitalet en Dinamarca, explica a los medios, que los anticuerpos monoclonales son capaces de estimular al sistema inmune para que genere anticuerpos, estos son anticuerpos que se le suministran al cuerpo y le brindan protección conocida como inmunidad pasiva artificial. (62) Desde una perspectiva terapéutica, Gigi Gronvall, profesora especializada en inmunología del Centro Johns Hopkins de Seguridad Sanitaria en Estados Unidos, afirma que los anticuerpos monoclonales son relativamente similares a la terapia de plasma convaleciente, en la que el paciente recibe plasma de una persona recuperada, pero constituyen una forma mucho más moderna y depurada. Sin embargo, científicos en el mundo dudan de su eficacia, porque su mecanismo de acción necesita siempre unirse a una célula afirmando que no existen reguladores métricos que afiancen dicha unión y cómo se elimina con claridad del organismo, por eso pueden llegar a superar los obstáculos de las

regulaciones antes que las vacunas, al no tener preciso su farmacodinámica y farmacocinética. Ésta noticia desde el inicio de la pandemia, asegura que hay varios laboratorios como AstraZeneca, Regeneron, VirBiotechnology, Eli Lilly y Adimab, entre otros investigadores que se han abocado a investigar anticuerpos monoclonales que resulten efectivos contra el coronavirus, y según los medios, han obtenido pruebas que se muestran prometedoras para combatir el virus. (62, 83)

Anticuerpos monoclonales antirresortivos con registro sanitario vigente en Guatemala por el Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social (55).

Registro	Producto	Principio Activo	Titular	País de origen	Distribuidor 1	Distribuidor 2
PF-56404	PROLIA 60 mg / ml Solución inyectable	DENOSUMAB	Amgen Europe B.V.	Estados Unidos de América	Coidesa	J.I.Cohen, S.A.

Fuente: Elaboración propia 2020. La información contenida, fue obtenida de MSPAS (Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social de Guatemala). **Registros sanitarios vigentes de productos farmacéuticos.** (en línea) Guatemala: El ministerio. Consultado el 6 de septiembre. 2020. Disponible en: <https://medicamentos.mspas.gob.gt/index.php/consultas/registros-vigentes>

6.4.3.5. EFECTOS ADVERSOS

Dependiendo de las características del anticuerpo y su objetivo biológico, los anticuerpos monoclonales pueden ocasionar reacciones inmunes y efectos adversos. Existen 2 clases generales de toxicidad potencial asociado con la terapia con los anticuerpos monoclonales:

- Toxicidad relacionada con el objetivo blanco: ocasionados por la unión del anticuerpo monoclonal al antígeno objetivo, ejemplo de esto es el factor de necrosis tumoral alfa, porque los anticuerpos monoclonales utilizados para tratar afecciones inflamatorias pueden inducir inmunosupresión o provocar infección al inhibir este factor. (29)
- Toxicidad relacionada con modalidad: Esta clase de toxicidad ocurre cuando el anticuerpo monoclonal se une a otros antígenos diana en los tejidos, aunque no haya sido diseñado para unirse a este objetivo es decir cuando se une a un objetivo imprevisto. Por ejemplo, a nivel dermatológico como erupción

cutánea, prurito y eritema son una característica de la inhibición del factor de crecimiento epidérmico. (29) Este tipo de toxicidad en sus efectos secundarios no controlados, se puede encontrar la osteonecrosis maxilomandibular en aquellos anticuerpos monoclonales que inhiban cualquier factor involucrado en el metabolismo óseo. “Las toxicidades relacionadas con la modalidad son independientes del objetivo y pueden ocurrir de forma aguda en el momento de la inyección, o puede desarrollarse a través del tratamiento prolongado con el anticuerpo.” (29)

Otros efectos adversos que pueden manifestarse con los anticuerpos monoclonales son fiebre, náuseas, escalofríos e hipotensión, entre otros síntomas; y son los resultados de la liberación de citocinas. Es importante recalcar que como ocurre con cualquier clase de fármacos, el desarrollo de una respuesta inmune contra una terapia puede afectar su eficacia y seguridad; y los anticuerpos monoclonales no son la excepción. En el estudio de Hwang y Foote en el 2005 afirman que las reacciones marcadas a los anticuerpos monoclonales se asociaron con un 84% a la tipología murina y 40% tipología quimérica; sin embargo, solo con el 9% para los recombinantes humanizados. (36)

En general, las respuestas inmunitarias se reducen considerablemente con el uso de anticuerpos monoclonales completamente humanos; pero siempre hay un riesgo de desarrollar respuestas anti-anticuerpos, incluso con anticuerpos monoclonales recombinantes humanos, porque los factores extrínsecos también pueden contribuir al desarrollo de respuestas inmunes como la formación de agregados, contaminantes de tipo adyuvante entre otros. (81)

6.5. OSTEONECROSIS MAXILOMANDIBULAR ASOCIADO A MEDICAMENTOS.

Los antirresortivos son medicamentos que al ser indicados como terapia antirresortiva o antiangiogénica, deben ser controlados y monitoreados por el personal de salud; el paciente debe ser evaluado antes de ser prescrito con estas terapias bajo consideraciones de riesgo-beneficio, debido a los posibles efectos adversos y

secundarios que pueden producir los medicamentos. La Organización Mundial de la Salud (OMS) define a las reacciones adversas y efectos secundarios de los medicamentos, como cualquier respuesta nociva y no intencionada que se produzca en dosis normales y que son utilizadas por el hombre para la profilaxis, diagnóstico o tratamiento de una enfermedad. (6, 17) Por lo tanto, un medicamento bien controlado y prescrito por el personal de salud, no debería causar algún problema o generar el menor riesgo posible de sus efectos secundarios.

La osteonecrosis maxilomandibular asociado a medicamentos (ONMRM) es un síndrome que se ha asociado en los últimos años hasta la actualidad como un efecto secundario al consumo de los bifosfonatos, anticuerpos monoclonales, antiangiogénicos, inmunosupresores, entre otros. (69) Anteriormente este síndrome era conocido como “Osteonecrosis mandibular por bifosfonatos” (6, 69) debido a reportes de casos sobre los bifosfonatos documentados en la literatura y no sobre otros medicamentos, actualmente la osteonecrosis maxilomandibular relacionada con medicamentos (ONMRM) se define como un síndrome por la Asociación Americana de Cirujanos Orales y Maxilofaciales (AAOMS), quienes advierten que para diagnosticar una ONMRM, debe estar presente: el tratamiento actual o previo con terapia antirresortiva, sola o en combinación con inmunomoduladores o medicamentos antiangiogénicos, hueso expuesto o hueso que puede ser sondeado a través de una fístula intraoral o extraoral en la región maxilofacial que ha persistido durante más de 8 semanas y sin antecedentes de radioterapia dirigida a los maxilares o enfermedad metastásica obvia en las mandíbulas.” (69) Esta última definición dada en el año 2022 es la más aceptada por la mayoría de los expertos en el tema y en publicaciones de artículos. Aunque esta definición sea la más aceptada por gran parte del gremio médico y odontológico, se han hecho observaciones que no siempre hay presencia de hueso necrótico expuesto en este síndrome, por lo que se dice que basarse sólo en criterios clínicos puede dar pie a impresiones diagnósticas. (6, 68) La AAOMS sigue preocupada que al enfatizar demasiado las características radiográficas variables a menudo atribuidas a la ONMRM puede subestimar la verdadera frecuencia de la enfermedad, al incluir falsos positivos en el numerador, sin embargo, la asociación considera la amplia

presentación radiográfica de la ONMRM antes de la exposición ósea manifiesta; por lo tanto, los exámenes clínicos, radiográficos y otros exámenes de imagen son necesarios para su diagnóstico. (6, 69).

6.5.1. FACTORES DE RIESGO Y FISIOPATOLOGÍA RELACIONADA A LA OSTEONECROSIS MAXILOMANDIBULAR ASOCIADA A MEDICAMENTOS.

Actualmente no hay consenso sobre la etiopatogenia de la ONMRM. Una década atrás, la mayoría de los estudios identificaban el potencial rol de los bifosfonatos en su desarrollo, pero el conocimiento actual de que la terapia con denosumab e inhibidores de RANKL también incrementa el riesgo de ONMRM, entonces se enfatiza la necesidad de explorar nuevas vías y procedimientos comunes para estos fármacos. (6, 27)

La osteonecrosis por sí sola es una entidad clínica que se cree que es causada por una disminución del aporte sanguíneo o una inhibición de la formación de osteoblastos e incremento de la apoptosis de los osteocitos, se produce como resultado del colapso del colágeno de la arquitectura ósea, dando lugar a dolor, destrucción ósea y pérdida de la función. (6, 60) Dado que los medicamentos antirresortivos tales como los bifosfonatos y el denosumab en su farmacodinamia, directa o indirectamente, realizan estas acciones en el hueso con el objetivo de disminuir y evitar la resorción ósea; estos medicamentos pueden predisponer al paciente que lo consuma, al riesgo de desarrollar osteonecrosis maxilomandibular asociado a medicamentos. “La frecuencia de la ONMRM en pacientes que reciben dosis oncológicas de bifosfonatos o denosumab se estima en 1-15%, y la frecuencia en la población de pacientes con osteoporosis que reciben dosis mucho más bajas de bifosfonatos o denosumab, en 0,001-0,01%.” (65) Pero también depende de otros factores de riesgo que determinarían la incidencia de este síndrome en el paciente, como lo son:

- I. Supresión del remodelado óseo conocido en el idioma inglés como turn over: al consumir antirresortivos el remodelado óseo en todo el cuerpo humano esta disminuido, pero especialmente en el maxilar y la mandíbula, en presencia de medicamentos como los bifosfonatos y el denosumab. Esto se puede explicar

ya que en el cuerpo humano “el turn-over puede ser hasta 10 veces mayor en el hueso alveolar versus otros huesos del cuerpo, y como los bifosfonatos se encuentran atraídos al tejido óseo con altas tasas de remodelación, se podría explicar la gran concentración de bifosfonatos y, por tanto, de ONMRM en huesos de maxila y mandíbula.” (27) Por ello es difícil el hallazgo de osteonecrosis por medicamentos en otros huesos del cuerpo humano que no sean el maxilar o la mandíbula. En el caso del denosumab se cree que pasa lo mismo solo que al tener un menor tiempo de vida dentro del cuerpo humano, su eliminación es de días y no de años en comparación a los bifosfonatos. (69)

- II. Inhibición de angiogénesis: Se ha descrito ONMRM en pacientes oncológicos tratados con algunos bifosfonatos, ya que tienen propiedades antiangiogénicas que pudiesen contribuir al desarrollo de ONMRM. Esto explicaría el por qué se han reportado casos de ONMRM después de una exodoncia o de laceraciones en tejidos blandos por prótesis mal adaptas, debido a una vascularidad disminuida y compromiso en los estadios iniciales de la reparación ósea. (27,69)
- III. Toxicidad de los bifosfonatos en tejido blando: Si bien la exposición directa a soluciones con bifosfonatos, incluso en bajas concentraciones, produce efectos tóxicos y apoptosis en fibroblastos del ligamento periodontal, células endoteliales, osteoblastos y células epiteliales; el rol de este factor no es del todo claro en el tejido blando.
- IV. Toxicidad de los bifosfonatos en tejido óseo: “Altas concentraciones de bifosfonatos son capaces de causar apoptosis en células óseas y las moléculas de bifosfonatos que se retienen en tejido óseo, pueden tener una vida media de varios meses.” (27) Incluso años dependiendo las dosis y el tiempo en que estos hayan sido consumidos (65), lo que podría tener un rol en la generación de ONMRM.

- V. Supresión de la inmunidad: Los bifosfonatos controlan la actividad de varias células relacionadas con la respuesta inmune, como monocitos y macrófagos. El riesgo de ONMRM después de una extracción dental es mayor si durante la terapia con bifosfonatos se administran agentes esteroides o quimioterapéuticos oncológicos, que pueden influir en el funcionamiento del sistema inmune. (69)
- VI. Microtraumas- microfracturas: “Los huesos, maxilar y mandíbula, resisten cargas masticatorias de hasta 400kg/cm^2 ” (27) por lo que son huesos que aguantan grandes fuerzas por su contenido orgánico e inorgánico, lo que lo hacen también propensos a microfracturas que, con el paso del tiempo, suscitan un efecto acumulativo y dan lugar a lesiones latentes de ONMRM. (69)
- VII. Predisposición genética: “No todos los pacientes con similares comorbilidades y similar manejo médico desarrollan ONMRM. Más aun, la interacción entre genes y fármacos (fármaco-genética) puede influenciar el riesgo de desarrollar ONMRM. Se ha sugerido que ciertos polimorfismos en la farnesyl pirofosfato sintetasa o en el citocromo P450 de determinados genes asociados al recambio óseo y formación de colágeno, podrían predisponer al desarrollo de ONMRM.” (27) Esto aún sigue en debate, pero es algo que puede tomarse en cuenta al diagnosticar ONMRM. (69).
- VIII. Infección: Existe evidencia experimental el cual expresa que la infección y el uso de bifosfonatos serían condiciones suficientes para producir ONMRM. El trauma causado por prótesis puede producir úlceras bucales, que al ser infectadas con biofilm, pueden transformarse en sitio de lesión de ONMRM, sin exodoncias de por medio. Y una exodoncia mal ejecutada con pocos cuidados de esterilización y asepsia pudieran también aumentar el riesgo de la ONMRM, si efectivamente “la infección por biopelícula dental juega un rol superlativo en la etiopatogenia de la ONMRM, el tratamiento odontológico previo en pacientes candidatos a terapias con antirresortivos, inhibidores de RANKL o antiangiogénicos, debiese ser un factor adicional transcendental para incluir

dentro de los protocolos médicos de tratamiento de estas personas.” (27) De este modo un tratamiento multidisciplinario con estos pacientes es más que recomendado para la prevención de la ONMRM en pacientes que son sometidos a medicamentos antirresortivos. (69)

Teorías fisiopatológicas de la ONMRM: Con relación a los riesgos citados anteriormente se ha llegado formular dos teorías sobre la ONMRM:

- I. La sumatoria de la inhibición de la actividad osteoclástica, la supresión del remodelado óseo, la propagación del microtrauma y la infección local; conducen a la necrosis, con la exposición ósea como un evento tardío.
- II. Una ruptura en la mucosa oral lleva a la entrada de bacterias e infección local que, junto a una pobre remodelación ósea, produciría necrosis.

Con estas dos teorías se estaría ante un escenario con dos probabilidades; por un lado, hueso con una superficie con altas concentraciones de bifosfonatos y denosumab y por otro una alta actividad osteoclástica causada por infección bacteriana. “La alta actividad osteoclástica, a su vez, produciría la liberación de altas concentraciones de bifosfonatos en el entorno circundante a la lesión, con los consiguientes efectos tóxicos sobre células regenerativas. Así se establece un círculo vicioso, en el cual una lesión ósea y de tejido blando, provocadas por un trauma (exodoncia, úlcera protésica), no logran reparar debido a la infección persistente, que se traduce en una prolongada resorción ósea con liberación de bifosfonatos.” (27)

En los anticuerpos monoclonales antirresortivos como el denosumab, actúan de manera diferente, produciendo la unión del ligando receptor activador para el factor nuclear kB (RANKL) con el receptor activador del factor nuclear Kb (RANK) que se encuentra en la superficie de los osteoclastos inhibiendo su formación, función, supervivencia y de esta manera se produzca la reabsorción ósea. (73) Aunque la osteonecrosis maxilomandibular aparece con mayor frecuencia en los pacientes con cáncer, debido a que estos pacientes reciben esta medicación a través de la vía intravenosa, de igual manera se recetan en pacientes que presentan osteoporosis

sobre todo en mujeres en etapa de la menopausia, en donde el nivel de estrógenos disminuye provocando la inhibición de los osteoclastos según reportes de casos. (70)

6.5.2. ESTADIOS CLÍNICOS Y TRATAMIENTO

La ONMRM es un síndrome caracterizado por la muerte de tejido óseo que puede expresarse de forma celular y tisular, conforme el avance del cuadro clínico, el crecimiento de la lesión y evolución, por ende, para un mejor manejo y control de este, se ha clasificado su desarrollo en cinco estadios y el primero para su prevención. Para ello “el tratamiento de ONMRM la AAOMS establece que los objetivos del tratamiento son eliminar el dolor, controlar la infección del tejido blando y duro, minimizar la progresión o el acontecimiento de necrosis ósea. Entre las alternativas, existen dos tipos de abordajes: conservador y quirúrgico, según el estadio de ONMRM. Los diferentes abordajes terapéuticos dependen del estadio de la lesión.” (65)

Estadios y tratamientos de la osteonecrosis maxilomandibular por medicamentos

ESTADIO	DEFINICIÓN	TRATAMIENTO
EN RIESGO:	Estadio en el cual no hay presencia de hueso necrótico aparente. En este estadio generalmente está formado por pacientes asintomáticos que han sido tratados con terapia antirresortiva o antiangiogénica.	<ul style="list-style-type: none"> • No es necesario un tratamiento • Educación al paciente para su prevención
ESTADIO 0	No hay evidencia clínica de hueso necrótico, con presencia de síntomas no específicos , como odontalgia no explicada por causa odontogénica, dolor sordo que puede irradiarse al ATM, dolor sinusal y función neurosensorial alterada. Hallazgos clínicos como movilidad dental no explicada por enfermedad periodontal clínica, hinchazón extraoral e intraoral. Hallazgos radiográficos como pérdida o resorción de hueso alveolar no atribuida a enfermedad periodontal crónica, cambios al patrón trabecular del hueso esclerótico y ausencia de hueso nuevo en alveolos post-extracción, regiones de osteoesclerosis que involucran el hueso alveolar y obscurecimiento y engrosamiento del ligamento periodontal (engrosamiento de la lámina dura, esclerosis y disminución del tamaño del espacio del ligamento periodontal).	Manejo sistémico, incluyendo el uso de analgésicos y antimicrobianos.

ESTADIO 1	En este estadio ya se puede encontrar en el paciente hueso expuesto y necrótico o se clasificaría en este estadio también cuando ya haya presencia de una fístula que proviene del hueso en pacientes que son asintomáticos y no tienen evidencia de infección o inflamación. También pueden presentar hallazgos radiográficos del estadio 0.	<ul style="list-style-type: none"> • Colutorios de clorhexidina • Antimicrobianos • Seguimiento clínico cada 15 días. • Educación al paciente y revisión de las instrucciones para continuar o no con el tratamiento antirresortivo.
ESTADIO 2	Paciente con hueso expuesto y necrótico o con una fístula que proviene del hueso con sintomatología y evidencia de infección e inflamación. También pueden presentar hallazgos radiográficos del estadio 0.	<ul style="list-style-type: none"> • Tratamiento sistémico con antimicrobianos orales • Colutorios de clorhexidina 0.12% • Control del dolor • Desbridamiento para aliviar irritación de tejidos blandos. • Control de la infección.
ESTADIO 3	En este estadio el paciente ya tiene presencia de uno de los siguientes signos, hueso necrótico expuesto que se extiende más allá de la región del hueso alveolar, fractura patológica, fístula extraoral, comunicación nasal oral o antral, osteomielitis que se extiende hasta el borde inferior de la mandíbula o sinusal	<ul style="list-style-type: none"> • Colutorios de clorhexidina • Terapia antimicrobiana. • Control del dolor. • Desbridamiento quirúrgico o resección para paliación a largo plazo o de infección y dolor.

Fuente: Puche MS, Campagna Astié C, Fontana M, Jorquera E, Alonso G, Caputo G, Sansone F, Porcel M, Aguado C. (2019) Agentes antirresortivos y antiangiogénicos y su relación con la osteonecrosis de los maxilares asociada a medicamentos. Rev. Asoc Odontol Argent-RAOA; 107 (2):72-78. 69) y Ruggiero, S. et al. (2022). American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw -2022 update. J. Oral and maxillofacial Surgery. 80(5): 920-943.

Esta clasificación fue dada por la Asociación Americana de Cirujanos Orales y Maxilofaciales (AAOMS) en el año 2014 y actualmente esta clasificación de estadios de progresión de este síndrome, permite establecer diferentes secuencias de tratamiento y de prevención. (1)

6.5.3. PREVENCIÓN

Se sabe que la exposición a estos fármacos es el principal factor de riesgo de osteonecrosis maxilomandibular asociado a medicamentos, el cual aumenta con una administración más frecuente, una dosis más alta y una duración más prolongada del tratamiento. (65) En la actualidad no existe mayor evidencia entre la diferencia de la forma de presentación clínica entre la osteonecrosis maxilomandibular asociada a

medicamentos ya sea por consumo de medicamentos antirresortivos, por lo tanto, todos los protocolos para su prevención se basan para prevenir en una presentación clínica similar en pacientes tratados tanto con bifosfonatos y anticuerpos monoclonales; además del uso de antimicrobianos ante tratamientos invasivos. En el caso de los anticuerpos monoclonales, estos medicamentos no son depositados en el tejido óseo por largos períodos de tiempo en comparación con los bifosfonatos, en el cual la suspensión del medicamento por medio del holiday es más efectiva para la prevención del proceso de osteonecrosis. (65) En el caso de los bifosfonatos por su largo período de permanencia en el hueso de hasta varios años, no se recomienda la suspensión del medicamento sin antes evaluar el riesgo o beneficio al hacerlo. Aun así, en cuanto a la suspensión de medicamentos, no hay datos concluyentes para guiar esta decisión, porque no existe evidencia científica que establezca un protocolo clínico de atención en pacientes que consumen fármacos antirresortivos. A pesar de ello, Ruggiero et al., Puche y otros autores, desglosan una serie de recomendaciones para prevenir la osteonecrosis maxilomandibular asociado a medicamentos en pacientes con riesgo, es decir en pacientes que se encuentran bajo terapia antirresortiva o antiangiogénica sin presentar algún indicio clínico o sintomatológico de osteonecrosis.

Recomendaciones según similitudes entre bifosfonatos y anticuerpos monoclonales:

- Mantener una buena higiene oral estricta en los pacientes consumidores de antirresortivos, realizar visitas al odontólogo cada 6 meses según lo recomendado; en función al riesgo de enfermedad oral y prestaciones dentales de rutina (limpiezas, endodoncias, restauraciones, etc.) y evitar el hábito de fumar en los pacientes. Si es posible, antes de comenzar la administración del fármaco antirresortivo se debe eliminar cualquier foco séptico en los pacientes y realizar cualquier tratamiento que pueda ocasionar trauma previo a iniciar el tratamiento antirresortivo, es recomendable y preferible realizar endodoncias antes de extracciones dentales, para evitar trauma a hueso y reducir el riesgo de generar osteonecrosis maxilomandibular. (4, 84) Esto último principalmente en

pacientes que ya estén en terapia antirresortiva pero sin síntomas ni signos de osteonecrosis maxilomandibular por medicamentos.

- Se recomienda aliviar prótesis dentales, evitar cirugías de todo tipo en odontología; en prótesis parciales fijas se debe evaluar la dirección que son sometidas las fuerzas axiales para no sobrecargar las fuerzas funcionales sobre el hueso y de esta manera disminuir la pérdida acelerada del capital óseo. (4, 26, 84)
- Utilizar técnicas y elementos que estimulen o guíen la formación de tejido óseo como técnicas de regeneración tisular guiada mediante el uso de elementos osteoinductores o conductores. (4, 59)
- En pacientes con cáncer u osteoporosis, en especial, pacientes que poseen el proceso de cicatrización alterado, como pacientes diabéticos. Debe completarse un examen dental detallado con toma radiográfica, así como cualquier cirugía dental debe realizarse antes de comenzar con las dosis. (65, 69)
- Las extracciones dentales en pacientes que reciben tratamiento con bifosfonatos y anticuerpos monoclonales, especialmente en los oncológicos e inmunodeprimidos deben realizarse bajo profilaxis antimicrobianas. (65, 69).
- La enfermedad periodontal debe tratarse previamente, antes de comenzar con las dosis oncológicas e inmunosupresoras de bifosfonatos o anticuerpos monoclonales. (65, 69).

Recomendaciones según diferencias entre bifosfonatos y anticuerpos monoclonales:

- Se recomienda al médico tratante considerar la interrupción de la medicación de antirresortivos que pueden generar riesgo de osteonecrosis maxilomandibular para la osteoporosis en promedio luego de cinco años, debido a que ésta no genera efectos beneficiosos en los pacientes osteoporóticos luego de un consumo superior a cinco años. En consecuencia, estos medicamentos algunas veces se siguen prescribiendo hasta por diez años sin ningún beneficio, excepto los casos de pacientes con fractura antes o durante la terapia, o con riesgo de fractura alto, según el artículo de Puche. (65)

- Según el estudio de Otto, Sven en el 2018, la interrupción del tratamiento con denosumab recientemente se han planteado algunas preocupaciones, dado que existen casos de fracturas vertebrales después de la interrupción, visto que podría sugerir un efecto de rebote. En consecuencia, se recomienda al odontólogo y al médico trabajar juntos en un plan de tratamiento asertivo que ayude a mejorar la calidad de vida del paciente, en relación riesgo y beneficio de suspender el medicamento. (59)
- Contrario al artículo anterior, el artículo de Puche hace un recordatorio que los bifosfonatos presentan una vida media larga de 10-12 años y el denosumab, en cambio, tiene una vida media de aproximadamente 28-32 días, siendo su efecto reversible de forma rápida al suspender el tratamiento, pues se ha informado que el cese de la actividad de los osteoclastos se produce dentro de las 6 horas posteriores a la inyección subcutánea y vuelve a su función normal aproximadamente a los 6 meses. (65) Esta recomendación está basada en el depósito óseo variante de ambos tipos de fármacos, debido a que el denosumab no es depositado en el hueso, y después de su discontinuación no persiste en el torrente sanguíneo, como ocurre con los bifosfonatos. Esto permite que la suspensión de estos fármacos en casos de inicio de osteonecrosis maxilomandibular sea más efectiva en términos de curación que la suspensión de bifosfonatos. Además, Puche en su artículo afirma que la tasa de resolución de la osteonecrosis maxilomandibular es más rápida en pacientes tratados con denosumab que los bifosfonatos, no obstante, considera que es importante la realización de más estudios con menor sesgo y control, para tal afirmación. (65)
- Los implantes dentales realizados durante o después del tratamiento con bifosfonatos son un factor de riesgo potencial para producir osteonecrosis maxilomandibular; se desconoce si lo son en pacientes que reciben denosumab. Los implantes no están recomendados en pacientes con cáncer que reciben tratamiento antirresortivo, en esos casos conviene tomar medidas dentales alternativas. Por otro lado, en pacientes con osteoporosis, los implantes dentales pueden realizarse en casos en que los médicos y los odontólogos consideren que sean esenciales para mejorar la salud sistémica y oral del paciente. Sin

embargo, al no tener evidencia sólida, la AAOMS sugiere que se coloquen implantes dentales bajo todas las medidas de seguridad, colocando a los pacientes en un programa regular de revisión de largo plazo y bajo consentimiento informado por los riesgos que conlleva. (65, 69).

- Puche confirma en su artículo que la suspensión de denosumab después de la aparición de osteonecrosis maxilomandibular ha mostrado ser una medida que evita la exacerbación del estadio inicial, pero no invierte la osteonecrosis maxilomandibular cuando ya se encuentra instalada en la mandíbula. (65)

Recomendaciones para otros anticuerpos monoclonales con actividad angiogénica o quimioterapéutica pero no clasificados como antirresortivos:

La FDA-Food and Drug Administration ha emitido un aviso para bevacizumab y otros anticuerpos monoclonales no antirresortivos, por la continua preocupación de un riesgo potencial de desarrollar osteonecrosis asociado con otros medicamentos dentro de la misma clase, es decir anticuerpos monoclonales recombinantes humanos con un mecanismo de acción similar al bevacizumab que pueden ocasionar osteonecrosis maxilomandibular asociada a medicamentos. (59) Para ello es necesario hacer más estudios prospectivos controlados para caracterizar el riesgo de necrosis de los maxilares asociada con estos medicamentos, mientras se recomienda a los médicos y odontólogos ser vigilantes, abordando a sus pacientes con las mismas recomendaciones como con el denosumab. (59, 65, 84)

7. OBJETIVOS

7.1. OBJETIVO GENERAL

Caracterizar el uso de medicamentos antirresortivos que pueden predisponer el riesgo de osteonecrosis maxilomandibular, en la base de datos de la unidad de Reumatología del departamento de Medicina Interna del Hospital Roosevelt durante los años 2015 al 2019.

7.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- I. Determinar la frecuencia de prescripción de medicamentos antirresortivos que pueden generar riesgo de producir osteonecrosis maxilomandibular en la muestra de la investigación.
- II. Establecer la edad en que prevalece el consumo de medicamentos antirresortivos.
- III. Determinar la distribución por sexo del uso de medicamentos antirresortivos que pueden generar riesgo de producir osteonecrosis maxilomandibular por medicamentos.
- IV. Identificar las enfermedades y condiciones de prescripción médica más comunes para el uso de medicamentos antirresortivos.
- V. Determinar el tipo de medicamento antirresortivo (bifosfonato o anticuerpo monoclonal) más usado en la unidad de Reumatología del Hospital Roosevelt que pueden generar riesgo de producir osteonecrosis maxilomandibular.
- VI. Establecer la vía de administración de medicamentos antirresortivos más utilizada en la muestra de la investigación.
- VII. Determinar la dosis de los medicamentos antirresortivos prescritos en la unidad de reumatología.
- VIII. Cuantificar los casos diagnosticados con osteonecrosis maxilomandibular asociado a medicamentos en la muestra de la investigación
- IX. Establecer la cantidad de información incompleta en cuanto a la caracterización del uso de medicamentos antirresortivos que predisponen el riesgo osteonecrosis maxilomandibular en la base de datos.

8. OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES.

Tabla No. 7. Operacionalización de Variables

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	CLASIFICACIÓN DE LA VARIABLE	ESCALA DE MEDICIÓN	INDICADOR
Frecuencia de prescripción médica	Es el número de repeticiones en que fue prescrito algún fármaco en un determinado período de tiempo.	Cantidad de veces que se prescriben los medicamentos antirresortivos	Cuantitativa	Razón	Expresado en números
Edad	Estado de desarrollo corporal, desde el punto de vista de los exámenes físicos y de laboratorio, a lo que es normal para un hombre o una mujer con el mismo tiempo de vida cronológica.	Dato de la edad en años anotado en el expediente clínico.	Cuantitativa	Razón	Expresada en años cumplidos
Sexo	Clasificación basada en numerosos criterios, entre ellos las características anatómicas y cromosómicas.	Dato que caracteriza a la especie humana dividiéndolos en mujer u hombre.	Cualitativa	Nominal	<ul style="list-style-type: none"> • Mujer • Hombre
Enfermedades o condiciones	Cualquier patología, trastorno o alteración que pone en manifiesto la causa de prescripción médica.	Cada uno de los motivos por los que se prescribieron los medicamentos antirresortivos.	Cualitativa	Nominal	<ol style="list-style-type: none"> 1. Osteoporosis 2. Osteomalacia 3. Osteopenia 4. Enfermedad de Paget 5. Osteogénesis imperfecta 6. Artritis reumatoide 6.1.A. R. Temprana 7. Menopausia y tratamiento hormonal posmenopáusico 8. Trastornos neoplásicos 9. Otros <ol style="list-style-type: none"> 9.1. Osteoartritis 9.2. Lupus Eritematoso sistémico 9.3. Espondilitis 9.4. Poliartritis nudosa 9.5. Artritis Idiopática Juvenil 9.6. Poliartritis microscópica 9.7. Osteomielitis 9.8. Artritis Gotosa 9.9. Artritis Psoriásica

Dosis	Cantidad de fármaco requerida para producir un determinado porcentaje de su efecto máximo.	Cantidad de fármaco o sustancia que aparece en el expediente clínico	Cuantitativa	Razón	Expresada en miligramos.
Vía de administración	Se define como la preparación y administración de medicamentos.	Las vías de administración con los que cuentan los medicamentos antirresortivos.	Cualitativa	Nominal	<ul style="list-style-type: none"> Vía oral Vía intravenosa Vía subcutánea
Tipo de medicamento antirresortivo (Bifosfonato o anticuerpo monoclonal)	Cualquier sustancia que se inyecta o se ingiere para tratar o prevenir alguna enfermedad o alteración del metabolismo óseo, que disminuye la resorción ósea.	Grupo de Medicamentos que alteran la resorción ósea que pueden generar riesgo de producir osteonecrosis maxilomandibular por medicamentos.	Cualitativa	Nominal	<p>BIFOSFONATOS</p> <ul style="list-style-type: none"> Etidronato Alendronato Residronato Ibandronato Pamidronato Zoledronato Tiludronato <p>ANTICUERPOS MONOCLONALES</p> <ul style="list-style-type: none"> Denosumab
Diagnóstico de Osteonecrosis maxilo-mandibular	Identificación de un proceso, enfermedad o síndrome mediante la evaluación específica de signos clínicos, síntomas, anamnesis, pruebas de laboratorio y técnicas especiales.	Presencia o ausencia del diagnóstico de osteonecrosis maxilomandibular en el expediente clínico.	Cualitativa	Nominal	<ul style="list-style-type: none"> Diagnosticado con osteonecrosis maxilomandibular por medicamentos No diagnosticado con osteonecrosis maxilomandibular por medicamentos
Base datos	Programa capaz de almacenar gran cantidad de datos, relacionados y estructurados, que pueden ser consultados rápidamente de acuerdo con las características selectivas que se desean.	Registro e información clínica obtenida, en su mayoría por la Boleta de recolección de Datos, el Sistema de información Gerencial de Salud – SIGSA, libros de Terapia Biológica y Terapia médica de soporte, que están bajo el cuidado y supervisión de la Unidad de Reumatología y expedientes clínicos.	Cualitativa	Nominal	<ul style="list-style-type: none"> Información completa. Información incompleta.

Fuente: Creación propia, 2020.

Definiciones conceptuales por:

- Mosby Pocket (2010) **Diccionario Mosby Pocket de medicina, enfermería y ciencias de la salud.** 6o. Edición. Barcelona, España: Editorial Elsevier España, S.L. pp. 1-1581.

Grupo terapéutico de los Bifosfonatos y anticuerpos monoclonales en específico el Denosumab:

- Organización Mundial de la Salud- OMS (2018) **Fármacos que afectan la estructura ósea y mineralización. Bifosfonatos, Anticuerpos monoclonales.** (en línea) Consultado el 14 de julio del 2021. Disponible en: https://www.whocc.no/atc_ddd_index/

9. METODOLOGÍA

9.1. TIPO Y DISEÑO DE INVESTIGACIÓN

No experimental, transeccional descriptivo-analítico, retrospectivo.

9.2. UNIDAD DE ANÁLISIS

Base de datos de pacientes mayores de 18 años con enfermedades o trastornos asociados al metabolismo óseo con prescripción médica de medicamentos antirresortivos.

9.3. POBLACIÓN

Base de datos de pacientes mayores a 18 años pertenecientes a la Unidad de Reumatología del Departamento de Medicina Interna del Hospital Roosevelt en los años 2015 al 2019.

9.4. MUESTRA

Base de datos de pacientes mayores de 18 años que fueron diagnosticados con patologías o condiciones asociados al metabolismo óseo en la unidad de Reumatología del Departamento de Medicina Interna del Hospital Roosevelt durante los años 2015 al 2019.

9.5. CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Base de datos de pacientes de la unidad de Reumatología del Departamento de Medicina Interna del Hospital Roosevelt durante los años 2015 al 2019:
 - Mayores de 18 años
 - Con enfermedades o condiciones asociados al metabolismo óseo.
 - Información de la base de datos completo y legible.

9.6. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

-Información de la base de datos no legible.

10. SELECCIÓN DEL PERSONAL

FACULTAD	RECURSOS HUMANOS	FUNCIÓN
Investigadores	Andrea María Méndez Morales	Estudiante
	César Andrés Cotom Toc	Estudiante
Asesores	Dra. Claudeth Recinos Martínez	Cirujano Dentista, Docente de la Facultad de Odontología
	Dr. Bruno Manuel Humberto Wehncke Azurdia	Cirujano Dentista, Maxilofacial, Docente de la Facultad de Odontología
	Dr. Maynor Alberto Herrera Méndez	Médico y Cirujano, Reumatólogo de la Unidad de Reumatología del Hospital Roosevelt, Docente de la Facultad de Odontología
Profesionales consultados	Dr. Román Carlos Bregni	Cirujano Dentista, Patólogo Bucomaxilofacial.
	Dr. César Oswaldo García	Médico y Cirujano, Reumatólogo
	Dr. Oscar Toralla de León	Cirujano Dentista, Patólogo Oral y Maxilofacial, Docente de la Facultad de Odontología.
Personal Auxiliar de la Unidad de Reumatología colaborador	Evelyn Roxana Arévalo	Secretaria
	Jessica Nineth González Morales	Secretaria
Personal Auxiliar del Departamento de Estomatología colaborador	Joselin Maribel Aldana Martínez	Secretaria
Profesionales del sector Salud de la Unidad de Reumatología colaborador	Enfra. Nelly Orili Salazar Bernal	Enfermera
	Dra. Argentina Clara Luz Paredes Soto	Médico y Cirujano, Residente de Reumatología
	Dra. Marlene del Rosario Cárcamo Estrada	Médico y Cirujano, Reumatólogo de la Unidad de Reumatología del Hospital Roosevelt.
	Dr. Edgar Ricardo Arreola Zavala	Médico y Cirujano, Reumatólogo y Jefe de la Unidad de Reumatología de Medicina Interna del Hospital Roosevelt Docente de la Facultad de Odontología
Profesionales del Sector Salud del Departamento de Estomatología.	Dr. Jaime Enrique Matta Ríos	Cirujano Dentista y Maxilofacial, Jefe del departamento de Estomatología y Maxilofacial del Hospital Roosevelt.
Profesional del Sector Salud externo al Hospital Roosevelt	Dra. Rosmery Maribel Reyes Donis	Médico y Cirujano, Reumatólogo
Profesional en Leyes de Guatemala	Lic. María Camila de León Castro	Abogado y Notario

Fuente: Elaboración propia, 2022.

11. MATERIALES DE LA INVESTIGACIÓN

- **Instrumentos de recolección de datos**
 - Recolección de datos en hojas de cálculo del programa Microsoft Excel.

- **Tabla de recolección de datos operacionales generales (Ver anexo 1):**
 - Edad del paciente en años.
 - Sexo.
 - Prescripción del medicamento antirresortivo.
 - Tipo de medicamento antirresortivo (bifosfonato o anticuerpo monoclonal) más prescrito.
 - Nombre del medicamento antirresortivo prescrito
 - Vía de administración del medicamento antirresortivo
 - Frecuencia de prescripción.
 - Patología, trastorno o alteración por el cuál fue prescrito el medicamento antirresortivo.
 - Diagnóstico de osteonecrosis maxilomandibular asociado a medicamentos.
 - Información de base de datos incompleta y completo

- **Recursos Materiales:**
 - Equipo: Computadora.
 - Materiales:
 - Papelería y útiles de oficina
 - Impresora y tinta.

12.

TÉCNICAS Y PROCEDIMIENTOS

FASE DE DESARROLLO

- 1) Se solicitó la autorización pertinente para realizar el trabajo de campo de tesis en el Departamento de Docencia e Investigación del centro hospitalario, ubicado en el tercer nivel, unidad 1 (Ver anexo 6, Imagen No. 4 del Plano del Tercer Nivel, Edificio Principal Hospital Roosevelt, Hoja 4/6).
- 2) Se pagó al Patronato de Asistencia Social del Hospital Roosevelt un donativo con valor de cinco quetzales exactos por estudiante o investigador, ubicado en el primer nivel, unidad 1. (Ver anexo 6, Imagen No. 2 del Plano del Primer Nivel, Edificio Principal Hospital Roosevelt, Hoja 2/6)
- 3) Con el Recibo de Cuotas y otros ingresos forma 1-D especial, que acredita el valor del donativo cancelado, se solicitó al Departamento de Docencia e Investigación el Formulario HR-1, respectivo al trabajo de investigación a nivel de Pregrado.
- 4) Se completó cada uno de los estatutos del Formulario HR-1 con sus respectivas firmas y se presentó al Departamento de Docencia e Investigación, adjuntando el Protocolo de Tesis para su evaluación y consideración.
- 5) Posterior a la aprobación de la solicitud de autorización de trabajo de investigación por el Jefe del Departamento Docencia e Investigación, se prosiguió con el trabajo de campo de la investigación dentro de las instalaciones del centro hospitalario.
- 6) Para la revisión de expedientes clínicos dentro de las instalaciones del Hospital se solicitó la autorización al Subdirector Médico. Subsecuente a su aprobación, se presentó al Jefe del Departamento de Registros Médicos, para su conocimiento y efectos correspondientes. Tanto la Subdirección Médica como el Departamento de Registros Médicos se encuentran en el primer nivel, unidad 3.

(Ver Imagen en anexo 6, No. 2 del Plano del Primer Nivel, Edificio Principal Hospital Roosevelt, Hoja 2/6).

- 7) Bajo los protocolos de Bioseguridad y el uso adecuado de las barreras de protección establecidos durante la pandemia ocasionada por el virus Sars-CoV-2, se solicitó los elementos que conforman la base de datos de los pacientes atendidos en la unidad reumatología a partir del año 2015 al 2019, que son:
- Libro de Terapia biológica.
 - Libro de Terapia médica de soporte.
 - Boleta de recolección de Datos de Reumatología (Ver anexo 2)
 - Sistema de información Gerencial de Salud – SIGSA.
 - Expedientes clínicos que llegaron a la Unidad de Reumatología (Durante el trabajo de campo).

Para la revisión del Sistema de información Gerencial de Salud-SIGSA fue necesario dirigirse al Departamento de Estadística, ubicado en el cuarto nivel unidad frontal 2 y en el quinto nivel de la unidad 2 (Ver anexo 6, Imágenes No. 5 y 6 del Plano del Cuarto Nivel, Edificio Principal Hospital Roosevelt, Hoja 5/6 y Plano del Quinto Nivel, Edificio Principal Hospital Roosevelt, Hoja 6/6). Además, por fines de la investigación, fue indispensable la colaboración del Departamento de Patología, ubicado en la Ala C del sótano, del Edificio Principal (Ver anexo 6, Imagen No. 1 del Plano del Sótano, Edificio Principal Hospital Roosevelt, Hoja 1/6) y el Departamento de Estomatología ubicado en la unidad 1 del segundo nivel (Ver anexo 6, Imagen No. 3 del Plano del Segundo Nivel, Edificio Principal Hospital Roosevelt, Hoja 3/6). Es importante mencionar que para solicitar los expedientes clínicos al Depto. de Registros Médicos dentro de las instalaciones del hospital, es requisito conocer el número de registro clínico para su solicitud; los registros médicos en la Unidad de Reumatología se encuentran tanto en los libros de terapia biológica, médica de soporte, el SIGSA y en la boleta de Recolección de Datos de Reumatología.

- 8) Se eligió la información de los elementos de la base de datos correspondientes a la muestra de investigación bajo los criterios de inclusión y exclusión previamente establecidos.
- 9) Se extrajo la información de los elementos de la base de datos y se tabuló en la Tabla No. 1, nombrada campo de recolección de datos operacionales generales, según las variables de la investigación.
- 10) Se revisó la tabla de recolección, haciendo repetidas evaluaciones cada 500 registros nuevos, para evitar errores de tabulación manual debido a que la información procesada de los elementos se encontraba escrita a mano por el personal de la unidad exceptuando la boleta de reumatología al ser esta electrónica.
- 11) Posterior a la extracción de información de interés se devolvió los elementos de la base de datos, a la unidad de Reumatología.
- 12) Se expresaron los valores y magnitudes, recolectados de la Tabla 1. de la investigación, en cuadros estadísticos de cada variable de la investigación y se graficó para la presentación de resultados y su posterior análisis.
- 13) En base a los resultados obtenidos, se caracterizó el uso de medicamentos antirresortivos que predisponen el riesgo de osteonecrosis maxilomandibular por medicamentos.
- 14) Se realizó la discusión de resultados, en base a las derivaciones obtenidas de los cuadros estadísticos y gráficas.
- 15) Se elaboraron las conclusiones, recomendaciones y limitaciones respectivas del estudio de la investigación.

13.RESULTADOS

En esta sección se presentan los resultados obtenidos, proporcionados por la base de datos de la Unidad de Reumatología del Departamento de Medicina Interna del Hospital Roosevelt, conformada por los libros de terapia biológica y terapia médica de soporte, la boleta de recolección de datos de Reumatología, el sistema de información gerencial de Salud (SIGSA) y por expedientes clínicos que llegaron a la Unidad de Reumatología durante el trabajo de campo. Los datos recopilados integran 4,233 registros médicos del año 2015 al 2019, siendo inclusivos para esta investigación, 3,135 registros médicos.

Los resultados se presentan de la siguiente manera: El 0.13% de los registros, están bajo terapias antirresortivas, perteneciendo al sexo mujer y la edad en el consumo de medicamentos antirresortivos abarca entre las edades de 48 a 81 años, prescrito únicamente en mujeres con osteoporosis, osteoartritis y lupus eritematoso sistémico. El medicamento antirresortivo más utilizado fue el bifosfonato, vía intravenosa y vía oral, sin registro alguno del uso del anticuerpo monoclonal denosumab. Los resultados obtenidos son insignificantes para establecer la existencia de osteonecrosis maxilomandibular asociada a medicamentos y se demostró que la enfermedad osteoporosis conforma el 0.64% de las enfermedades o condiciones, diagnosticadas y tratadas, evidenciando el escaso diagnóstico y tratamiento de dicha enfermedad. Mientras que las enfermedades: osteoartritis corresponde al 33.30% y lupus eritematoso sistémico al 16.84% de las enfermedades diagnosticadas y tratadas.

Por otra parte, debido a las limitaciones presentadas en este estudio, el personal de la Unidad de Reumatología, con el fin de apoyar a investigaciones futuras, durante el trabajo de campo de esta investigación, ha mejorado su sistema de registro de información con respecto a los medicamentos que se suministran en la unidad y han discutido proyectos para mejorar no sólo el registro de la base de datos, sino también para el diagnóstico y tratamiento de pacientes con osteoporosis, pese a los impedimentos y obstáculos presentes en el centro hospitalario.

CUADRO NO. 1. Frecuencia de prescripción de medicamentos antirresortivos que pueden generar riesgo de producir osteonecrosis maxilomandibular en la Unidad de Reumatología del Departamento de Medicina Interna del Hospital Roosevelt entre los años 2015 al 2019.

Medicamentos	<i>f</i>	%
Medicamentos de soporte (MS)	3063	97,73
Medicamentos antirresortivos (MA)	4	0,13
Otros medicamentos de Terapia biológica (MTB)	68	2,14
Total	3135	100

Fuente: Elaboración propia, trabajo de campo de tesis. 2022.

DESCRIPCIÓN NO. 1: Del total de la muestra de la investigación pertenecientes a la Unidad de Reumatología del Hospital Roosevelt conformado con 3,135 registros médicos observados, sólo el 0.13% fueron prescritos con medicamentos antirresortivos durante los años 2015 al 2019.

CUADRO NO. 2. Edad frecuente en el uso de medicamentos antirresortivos en la Unidad de Reumatología del Departamento de Medicina Interna del Hospital Roosevelt del año 2015 al 2019.

Edad	<i>f</i>	%
48	1	25
57	1	25
76	1	25
81	1	25
Total	4	100

Fuente: Elaboración propia, trabajo de campo de tesis. 2022.

DESCRIPCIÓN NO. 2. En las clínicas de consulta externa de la Unidad de Reumatología, se observaron de 3,135 registros médicos, de los cuales únicamente, 4 registros estaban bajo terapia antirresortiva correspondientes a las edades de 48, 57, 76 y 81 años.

CUADRO NO. 3. Distribución por sexo del uso de medicamentos antirresortivos que pueden generar riesgo de producir osteonecrosis maxilomandibular por medicamentos en la Unidad de Reumatología del Hospital Roosevelt del año 2015 al 2019.

Sexo	<i>f</i> Terapia antirresortiva	% Total
Mujer (M)	4	100
Hombre (H)	0	0
Total	4	100

Fuente: Elaboración propia, trabajo de campo de tesis. 2022.

DESCRIPCIÓN NO. 3. De los 3,135 registros médicos observados, se evidenció que el 100% de pacientes bajo terapia antirresortiva corresponde al sexo mujer. Así mismo, es evidente que ningún hombre fue prescrito con medicamentos antirresortivos.

CUADRO NO. 4. Frecuencia del uso de medicamentos antirresortivos por enfermedad o condición asociada al metabolismo óseo en la Unidad de Reumatología del Departamento de Medicina Interna del Hospital Roosevelt entre los años 2015 al 2019.

Enfermedades o/y alteraciones	<i>f</i>	%
Osteoporosis	1	25
Osteoartritis	2	50
Lupus eritematoso sistémico	1	25
Total	4	100

Fuente: Elaboración propia, trabajo de campo de tesis. 2022.

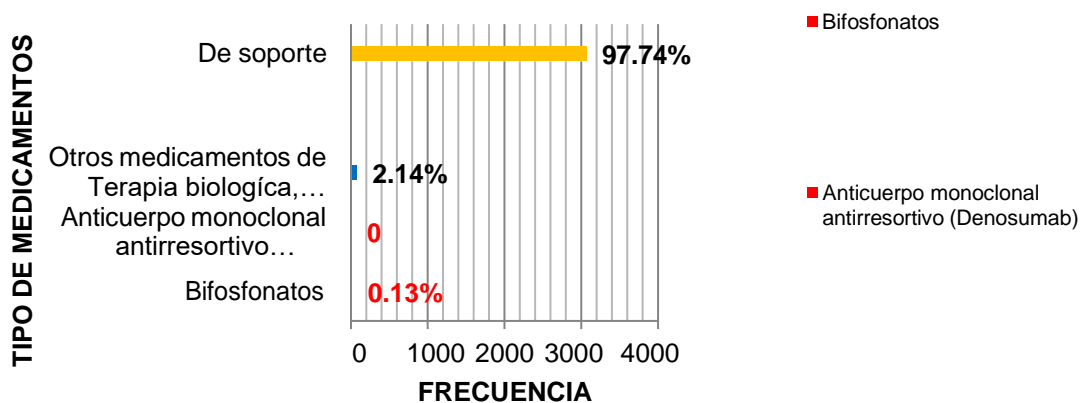
DESCRIPCIÓN NO. 4. En la frecuencia del uso de medicamentos antirresortivos por enfermedad o condición asociada al metabolismo óseo, se observó la prescripción de éstos, en un registro con osteoporosis, dos registros con osteoartritis y un registro con lupus eritematosos sistémico.

CUADRO NO. 5. Tipo de medicamento antirresortivo (bifosfonato o anticuerpo monoclonal) más usado en la Unidad de Reumatología del Hospital Roosevelt que pueden generar riesgo de producir osteonecrosis maxilomandibular en la Unidad de Reumatología del Departamento de Medicina Interna del Hospital Roosevelt durante el año 2015 al 2019.

Tipo de medicamento	f	%
Bifosfonatos (BF)	4	0,13
Anticuerpo monoclonal antirresortivo, Denosumab (DMAB)	0	-
Otros medicamentos de Terapia biológica, inmunosupresores (anticuerpos monoclonales y proteína de fusión recombinante) (MAB/CEPT)	67	2,14
De soporte	3,064	97,74
Total	3,135	100

Fuente: Elaboración propia, trabajo de campo de tesis. 2022.

GRÁFICA NO. 1. Tipo de medicamento antirresortivo (bifosfonato o anticuerpo monoclonal) más usado en la Unidad de Reumatología del Hospital Roosevelt que pueden generar riesgo de producir osteonecrosis maxilomandibular en la Unidad de Reumatología del Departamento de Medicina Interna del Hospital Roosevelt durante el año 2015 al 2019.



Fuente: Elaboración propia, trabajo de campo de tesis. 2022.

DESCRIPCIÓN NO. 5. Se observó que el tipo de medicamento antirresortivo más usado en la Unidad de Reumatología del Hospital Roosevelt que pueden generar riesgo de producir osteonecrosis maxilomandibular en la Unidad de Reumatología fueron los bifosfonatos con un 0.13%. No obstante, el anticuerpo monoclonal antirresortivo denosumab, no fue observado en el registro de la base de datos de la Unidad.

CUADRO NO. 6. Vía de administración de medicamentos antirresortivos más utilizada en la Unidad de Reumatología del Departamento de Medicina Interna del Hospital Roosevelt entre el año 2015 al 2019.

Vía de administración	<i>f</i>	%
Vía intravenosa (VI)	2	50
Vía oral (VO)	2	50
Vía subcutánea (VSB)	0	-
Total	4	100

Fuente: Elaboración propia, trabajo de campo de tesis. 2022.

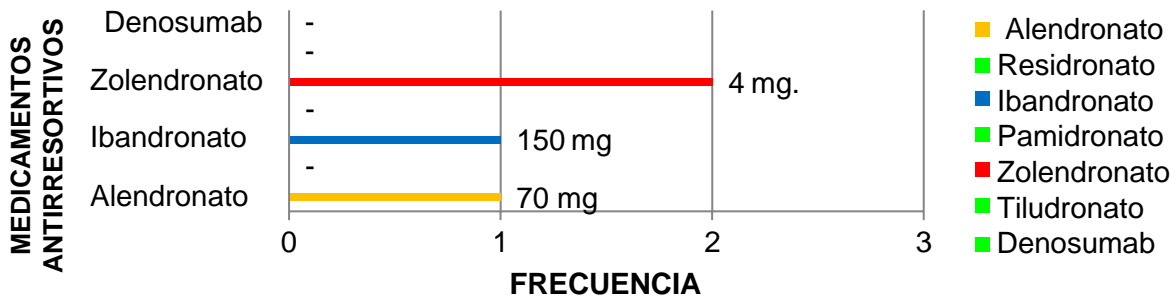
DESCRIPCIÓN NO. 6. Se observó que la vía de administración de medicamentos antirresortivos en la Unidad de Reumatología fue vía intravenosa y oral para los bifosfonatos.

CUADRO NO. 7. Dosis de los medicamentos antirresortivos prescritos en la Unidad de Reumatología del Departamento de Medicina Interna del Hospital Roosevelt durante el año 2015 al 2019.

Medicamentos antirresortivo	Nombre del medicamento	Dosis	<i>f</i>	%
Bifosfonatos	Etidronato	-	-	-
	Alendronato	70 mg.	1	25
	Residronato	-	-	-
	Ibandronato	150 mg.	1	25
	Pamidronato	-	-	-
	Zolendronato	4 mg.	2	50
Anticuerpo monoclonal	Tiludronato	-	-	-
	denosumab	-	-	-
Total			4	100

Fuente: Elaboración propia, trabajo de campo. 2022.

GRÁFICA NO. 2. Dosis de los medicamentos antirresortivos prescritos en la Unidad de Reumatología del Departamento de Medicina Interna del Hospital Roosevelt durante el año 2015 al 2019.



Fuente: Elaboración propia, 2022.

DESCRIPCIÓN NO. 7. Los bifosfonatos como el etidronato, residronato, pamidronato y tiludronato no fueron observados en el registro de la base de datos, al igual que el anticuerpo monoclonal denosumab. En la Unidad de Reumatología se observa que los medicamentos antirresortivos más usados fueron los bifosfonatos, en específico, 2 veces el Zolendronato de 4mg y 1 vez, el ibandronato de 150 mg. y el alendronato con 70 mg.

CUADRO NO. 8. Número de casos diagnosticados con osteonecrosis maxilomandibular asociado a medicamentos en la Unidad de Reumatología del Departamento de Medicina Interna del Hospital Roosevelt durante los años 2015 al 2019.

Diagnóstico de osteonecrosis maxilomandibular asociado a medicamentos	f. Bifosfonato	f. Denosumab	f. Otros medicamentos de la T. biológica	Total
Sí	0	0	0	0
No	4	0	68	72
total	4	0	68	72

Fuente: Elaboración propia, trabajo de campo de tesis. 2022.

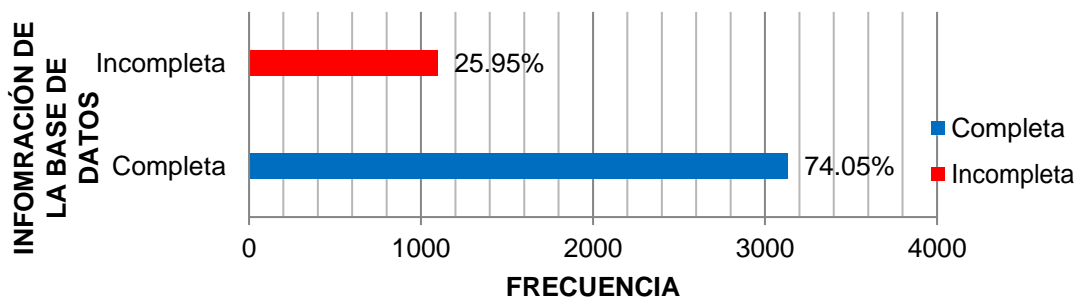
DESCRIPCIÓN NO. 8. En el cuadro se observa que en la Unidad de Reumatología del Hospital, no existen casos diagnosticados con osteonecrosis maxilomandibular asociado a medicamentos, durante los años 2015 al 2019.

CUADRO NO. 9. Información incompleta en cuanto a la caracterización del uso de medicamentos antirresortivos que predisponen el riesgo osteonecrosis maxilomandibular en la base de datos de la Unidad de Reumatología del Departamento de Medicina Interna del Hospital Roosevelt durante los años 2015 al 2019.

Información	<i>f</i>	%
Completa	3,135	74,05
Incompleta	1,098	25,95
Total	4,233	100

Fuente: Elaboración propia, trabajo de tesis. 2022.

GRÁFICA NO. 3. Información incompleta en cuanto a la caracterización del uso de medicamentos antirresortivos que predisponen el riesgo osteonecrosis maxilomandibular en la base de datos de la Unidad de Reumatología del Departamento de Medicina Interna del Hospital Roosevelt durante los años 2015 al 2019.



Fuente: Elaboración propia, trabajo de tesis. 2022.

DESCRIPCIÓN NO. 9. Para los fines de esta investigación, la base de datos de la Unidad de Reumatología del Departamento de Medicina Interna del Centro Hospitalario durante los años 2015 al 2019, en su conjunto con elementos de esta, se observó que el 74.05% de la información está completa mientras que la información incompleta alcanza el 25.95%. No obstante, se contabilizó la totalidad de la información perteneciente a la Unidad, alcanzando los 4,233 registros médicos para la nómina de recolección.

14. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

Es necesario mencionar que los medicamentos suministrados en la Unidad de Reumatología del Departamento de Medicina Interna del Hospital Roosevelt, son registrados en dos libros: uno de terapia biológica y otro, de terapia médica de soporte; la razón de esta inicial consideración es porque los medicamentos antirresortivos son consignados en el libro de terapia biológica, dicha terapia es conocida también como bioterapia o inmunoterapia (76), es un tipo de tratamiento que utiliza agentes biológicos (biofármacos o biosimilares) para estimular al propio sistema inmunitario del cuerpo en la destrucción del mismo. (6, 25, 56, 66) Esto, afirmaría que los medicamentos antirresortivos como los bifosfonatos, por su composición y estructura no son medicamentos biológicos, a excepción del anticuerpo monoclonal denosumab (Dmab); sin embargo, por su acción sobre los osteoclastos y el proceso de resorción ósea, se comprende su inclusión en el registro, en casos muy específicos, como parte de lo que se conoce como fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAME) al prevenir el daño articular y la discapacidad, inducido no sólo por la osteoporosis en estadios avanzados sino también por el efecto aditivo de las enfermedades reumáticas inflamatorias crónicas como: artritis reumatoide, espondiloartritis axial, artritis psoriásica, lupus eritematoso diseminado, entre otros. (6, 12, 66) En reumatología, se distinguen dos grandes grupos farmacológicos: FAME sintéticos (convencionales y dirigidos) y FAME biológicos; volviéndose perceptible porque los médicos especialistas clasifican los medicamentos en dos categorías para su registro: el libro de terapia biológica correspondiente a los FAME biológicos (Anticuerpos monoclonales, etarnecept y por añadidura, los bifosfonatos) y el de terapia médica de soporte a los FAME sintéticos (Metrotrexato, sulfasalazina, leflunomida, hidroxiclороquina, clorquina, algunos inhibidores de la tirosina kinasa, etc.), también en la unidad se usan medicamentos suplementarios para la rehabilitación como el ácido fólico, vitamina K, D ó C, etc.

Alcanzando una percepción más clara de la clasificación de medicamentos en Reumatología, se puede argumentar los resultados obtenidos: la base de datos proporcionó información de 4,233 registros clínicos, de los cuáles 3,135 contienen la información completa para esta investigación, correspondiendo al 74.05%. De 3,135

registros, únicamente 4, son los registros prescritos con medicamentos antirresortivos, específicamente con bifosfonatos: 2 con zolendronato, 1 con ibandronato y 1 con alendronato siendo el 0.13% del total de la muestra, no se registró el uso del anticuerpo monoclonal Denosumab (Dmab). De igual manera, se registraron con terapia antirresortiva 1 de 20 registros médicos con osteoporosis, 2 de 950 osteoartritis y 1 de 528 lupus eritematosos sistémicos. Y no se encontró ningún registro con terapia antirresortiva para los registros de: 12 osteopenias, 1303 artritis reumatoideas, 186 artritis reumatoideas tempranas, 7 trastornos neoplásicos, 1 osteogénesis imperfecta, 3 menopausias con tratamiento hormonal posmenopáusico, 97 espondilitis, 1 poliartritis nudosa, 76 artritis idiopáticas juveniles, 1 poliartritis microscópica, 5 artritis gotosas y 13 artritis psoriásicas (Ver en anexo 1). El resultado obtenido es relativamente insignificante y contradictorio a dos estudios: uno, de Erviti en el 2003 en Navarra, España; afirmando que los bifosfonatos son el segundo medicamento más prescrito con 21.9%, observando que los reumatólogos tenían una proporción claramente superior a la media con un 74.6%, concluyendo que el uso de bifosfonatos era tanto para la osteoporosis y otras enfermedades reumatológicas. (26). El estudio de Bocanegra et al. en el 2010, afirmando que el 5% de su muestra usaban bifosfonatos y que el reumatólogo fue quien más lo prescribió en un 23.5%, incluso en su discusión estimaron el riesgo de osteonecrosis maxilomandibular menor de 1 de cada 100 personas expuestas al alendronato y de 0.8-12% para los bifosfonatos intravenosos. (10) Esta comparación puede ser explicable en conjunto con los antecedentes de esta investigación y la historia de los anticuerpos monoclonales del marco teórico; se tiene conocimiento que muchas enfermedades o condiciones eran rehabilitadas o tratadas con bifosfonatos, pero con el advenimiento de los anticuerpos monoclonales más específicos y humanizados para cada enfermedad, el uso de bifosfonatos ha ido en disminución. El uso de anticuerpos monoclonales inmunosupresores usados en la Unidad de Reumatología del Hospital Roosevelt, data del año 2012 y según médicos especialistas los usan desde el año 2009. Se hubiese dado por terminado la investigación, sin embargo, una constante pregunta realizada durante la recolección de datos, volvió a ser recurrente: ¿Por qué el resultado observado es casi inapreciable comparado con el tamaño total de la muestra? La búsqueda de una respuesta objetiva

y razonada condujo a indagar más información detallada, y durante este proceso se descubrieron muchos desperfectos en diferentes ámbitos que entorpecieron y limitaron la investigación (Ver sección de limitaciones del estudio). A pesar de éstas, con la ayuda principal del personal administrativo y profesional de la Unidad de Reumatología y otros departamentos como Estomatología y Patología, se obtuvo información de forma muy generalizada, sobre el uso de los medicamentos antirresortivos. Toda la información proporcionada por la unidad, investigada, estudiada y recopilada; circula alrededor de la enfermedad a la que los medicamentos antirresortivos fueron creados y diseñados, la osteoporosis, su diagnóstico y la relación que posee esta enfermedad con las otras enfermedades o condiciones establecidas en las variables de la investigación.

En el Hospital Roosevelt no existe un registro de los casos con osteoporosis y según los resultados obtenidos de los 3,135 registros médicos, 20 registros fueron identificados con osteoporosis, dejando casi una convicción que la Unidad Reumatología del Hospital Roosevelt diagnostica y trata una minoría insignificante de pacientes con osteoporosis, al ser el 0.64% de las enfermedades tratadas en la unidad, pero ¿Qué área o departamento trata y diagnostica el mayor volumen de pacientes con osteoporosis en el Hospital Roosevelt? Se sabe que los departamentos de ortopedia, endocrinología, ginecología, diagnostican y tratan pacientes con osteoporosis, y se cree que la mayoría de pacientes con osteoporosis son tratados en ginecología, por su relación con la post-menopausia. Entre los expedientes clínicos observados, llama particularmente la atención que muchos de los pacientes diagnosticados con osteoporosis pertenecen al departamento de ginecología a través DXA periférica de tobillo, sin antecedentes de fracturas vertebrales o de cadera, tratado con bifosfonatos orales con una frecuencia de cada mes, que al ser trasladados al área de reumatología, fueron diagnosticados con osteopenia y no con osteoporosis, por lo tanto, nunca recibieron terapia antirresortiva en reumatología, evidenciando que los médicos de la Unidad de Reumatología prescriben únicamente estos medicamentos como tratamiento de la osteoporosis en etapas crónicas o avanzadas y bajo los parámetros establecidos por el sistema en escala FRAQO GT y FRAX (67), debido a que el hospital no posee en la actualidad, un densitómetro central o axial para medir la densidad ósea en la cadera,

columna, cualquier región del esqueleto e incluso el esqueleto completo. Además, los medicamentos suplementarios son de gran valor para la recuperación y evolución de pacientes con osteopenia y osteoporosis. Se destaca en el registro del libro de terapia biológica, así como, en los resultados que 3 pacientes fueron prescritos con bifosfonatos por las enfermedades de osteoartritis y lupus eritematoso sistémico; y se cree que existe sesgo de transcripción de información, es decir, que el personal administrativo pudo haber registrado la enfermedad con la que fueron diagnosticados los pacientes en la unidad, pero la enfermedad por el cual se prescribió el medicamento antirresortivo, fue omitido. La razón de esto es porque durante el trabajo de campo, se presencié la prescripción de zolendronato intravenoso a una paciente con antecedentes de fracturas vertebrales según su expediente clínico, mayor de 90 años y con un DXA axial del cuello del fémur; los médicos especialistas de la unidad, de forma detallada expusieron el caso y el uso de dichos medicamentos; se comprobó que mucho de lo elucidado por los médicos estaba compenetrado a las investigaciones previas realizadas para su comprensión e interpretación de los resultados y en el acertado uso de los medicamentos antirresortivos. Por otra parte, los resultados obtenidos en cuanto a la vía de administración y dosis de los bifosfonatos usados en la unidad, la dosis de los bifosfonatos es variable dependiendo del tipo de bifosfonato y vía a utilizar, por ejemplo en la muestra se obtuvo que 2 registros fueron administrados con zolendronato, 4mg. vía intravenosa, la razón de esto puede ser por su fácil control y suministro comparado con otras vías en la unidad, al ser de una aplicación por año y que es aprovechado por el organismo al ser más potente y con mayores ventajas en farmacocinética y farmacodinamia, por ello, su dosis es menor que con las otras registradas como: el alendronato de 70 mg. vía oral, suministrado 1 vez cada semana y el ibandronato con 150 mg. vía oral, suministrados 1 vez al mes.

Estudiar la relación de la osteoporosis con otras enfermedades reumatológicas, abrió campo para comprender la decisión de los médicos respecto a: sí el tratamiento con medicamentos antirresortivos es eficaz o no para el tratamiento de la osteoporosis, y esto radica en diagnosticar el origen de este desequilibrio, recordando que la homeostasis del hueso también tiene otros participantes reguladores como otros

órganos o sistemas expresados en las ramas de la medicina como: Cardiología, nefrología, hepatología, gastroenterología así también como la influencia de los desórdenes a nivel cardiovascular, hormonal y endocrino. (6)

En la actualidad, los científicos refutan sí el tratamiento antirresortivo es válido o no en la osteoporosis, sin antes haber agotado el control de todos los sistemas, así como, el diagnóstico del origen del desequilibrio y tipo variabilidad entre la actividad osteoblástica y osteoclástica a nivel molecular o sí existen otros tratamientos moleculares por descubrir e investigar (6), debido a que los medicamentos antirresortivos previenen la resorción ósea pero no influyen directamente en la formación, recuperación y regeneración del tejido óseo perdido, como muchos autores afirman (6, 5, 69, 72), excepto con el anticuerpo monoclonal romosozumab, por la vía en la que trabaja, si bien al ser un nuevo anticuerpo monoclonal se necesitan más estudios para tal confirmación. (69) Quizá esta sea la razón del uso tan minúsculo de los bifosfonatos en la unidad y explica el por qué no usan el anticuerpo monoclonal denosumab, tal vez, el denosumab no es tan efectivo como dice ser, o posiblemente es porque al ser el Hospital Roosevelt una institución pública que es administrado por el Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social (un ente del órgano ejecutivo del país), depende del Presupuesto General de la Nación y de donaciones internacionales, gubernamentales y no gubernamentales, y los bifosfonatos resultan ser mucho más económicos que el anticuerpo monoclonal denosumab o por las políticas de reintegro del país; cualquiera que sea la razón, el anticuerpo monoclonal denosumab, no es usado en la Unidad de Reumatología del Hospital Roosevelt. Aunque, se conjetura con gran probabilidad que el uso tan imperceptible de los bifosfonatos en la muestra de la investigación, se debe al escaso diagnóstico de osteoporosis en los pacientes, tanto en la Unidad como en Hospital en general, al no contar con una unidad o subunidad especializada en el manejo de marcadores biológicos e instrumentos estándares para diagnosticar y tratar este padecimiento.

La relación de la osteoporosis con otras enfermedades reumatológicas y la asociación afirmada por autores, entre su tratamiento y la osteonecrosis maxilomandibular, motivó

a que en este estudio se recopilaran otros medicamentos pertenecientes a la terapia biológica como: tocilizumab, adalimumab, rituximab, secukinumab y una proteína de fusión recombinante llamada etarnecept; estos otros medicamentos de la terapia biológica conforman el 2.14% de la muestra en la unidad de reumatología y no se encontró ningún registro asociado al diagnóstico de osteonecrosis maxilomandibular, a pesar de que estos medicamentos son prescritos con mayor frecuencia que los bifosfonatos orales e intravenosos suministrados, considerando, la buena comunicación interdisciplinaria existente entre la Unidad de Reumatología y el Departamento de Estomatología del centro hospitalario, vista en las hojas de consulta de los expedientes clínicos observados.

Para terminar, la controversia y disputa que existe entre la relación del uso de los medicamentos antirresortivos asociados a la predisposición del riesgo de padecer osteonecrosis maxilomandibular, se pudo observar que tampoco existen registros de osteonecrosis maxilomandibular asociado a medicamentos (ONMRM) en el Departamento de Patología, probablemente porque en dicho departamento no diagnostican este desorden por la falta de profesionales especializados en patología oral. Sin embargo, la literatura actual reafirma que el riesgo de ONMRM es significativamente mayor en pacientes con cáncer que reciben terapia antirresortiva que con pacientes que reciben terapia antirresortiva en la osteoporosis. (69)

Los estudios histopatológicos especializados en cavidad oral, consultados por el Departamento de Estomatología del hospital, demuestran que los ONMRM, son diagnosticados por patólogos orales, únicamente con el término: osteonecrosis ósea; por lo tanto, el diagnóstico final de ONMRM es un diagnóstico clínico, difícil de establecer en estadios de riesgo y 0, al no tener hueso expuesto como en los estadios 1, 2 y 3 (estadios de osteonecrosis de los maxilares según la AAOMS) y por el control de todas las variables involucradas en el aparato estomatognático, recordando que no todos los pacientes bajo terapias antirresortivas desarrollan este síndrome. Se cree que los métodos elegidos para el diagnóstico de la ONMRM en los estadios de riesgo y 0, son: MRI, CT y en casos específicos en radiografías periapicales convencionales; (6, 69) no obstante, el estudio de los factores implicados en el medio oral, deben ser

considerados para el diagnóstico (69). El departamento de Estomatología tiene registro de 2 casos de ONMRM asociado con el uso de bifosfonatos entre los años 2015 al 2019, no referidos por los diferentes departamentos del centro hospitalario, es decir, que tampoco pertenecen a la unidad de Reumatología al ser pacientes particulares. Hubiese sido enriquecedor poder observar los expedientes clínicos de dichos pacientes para comprender cómo los cirujanos maxilofaciales establecieron el diagnóstico de dicho síndrome y qué diferencias se marcan con respecto al diagnóstico de osteomielitis (al poseer un aspecto clínico semejante), sin embargo, por la limitación marcada en el Departamento de Registros Médicos, fue imposible su exploración.

15. CONCLUSIONES

- En la unidad de Reumatología del Hospital Roosevelt, donde se desarrolló la investigación, es poco frecuente el uso de medicamentos antirresortivos al ser del 0.13% (cuatro registros).
- Las edades con prescripción de medicamentos antirresortivos abarcó las edades de 48, 57, 76 y 81 años.
- La distribución por sexo en el uso de medicamentos antirresortivos que predisponen el riesgo de padecer osteonecrosis maxilomandibular por medicamentos fue en mujeres en un 100%, correspondiente al 0.13% de prescripción de medicamentos antirresortivos en la Unidad de Reumatología del Departamento de Medicina Interna del Hospital Roosevelt.
- Se sabe que la enfermedad osteoporosis, es la enfermedad más común registrada para el uso de medicamentos antirresortivos. Afirmando que la unidad de reumatología diagnostica y trata una minoría insignificante de pacientes con osteoporosis, al ser el 0.64% de las enfermedades o condiciones, diagnosticadas y tratadas. Sin embargo, se registraron con terapia antirresortiva en la unidad a: 1 de 20 registros médicos con osteoporosis, 2 de 950 osteoartritis y 1 de 528 lupus eritematosos sistémicos.
- El tipo de medicamento antirresortivo (bifosfonato o anticuerpo monoclonal) más usado en la Unidad de Reumatología del Hospital Roosevelt fue el bifosfonato (zolendronato, alendronato e ibandronato). No se tiene registro del uso del anticuerpo monoclonal denosumab.
- Las vías de administración de medicamentos antirresortivos más utilizadas en la muestra de la investigación fueron: Vía intravenosa (I.V.) en un 50% y vía oral (V.O.) en un 50%, correspondientes a los 4 registros médicos observados.
- La dosis de los medicamentos antirresortivos prescritos en la Unidad de Reumatología varía dependiendo el tipo de bifosfonato a suministrar: 70 mg. de alendronato cada semana, 150 mg. de ibandronato al mes y 4 mg. de zolendronato al año.
- No se registró ningún caso diagnosticado con osteonecrosis maxilomandibular asociado a medicamentos en la muestra de la investigación, tanto para los

medicamentos antirresortivos como para otros medicamentos de la terapia biológica. Sin embargo, es necesario mencionar que el resultado obtenido con pacientes prescritos con medicamentos antirresortivos, es bajo para establecer la relación entre los medicamentos antirresortivos y la presencia de osteonecrosis maxilomandibular asociado a medicamentos (ONMRM). La ONMRM, es un síndrome silencioso en sus estadios: en riesgo y 0; y su diagnóstico es primordialmente clínico, difícil de establecer al no tomar en consideración todos los factores involucrados.

- La cantidad de información incompleta en cuanto a la caracterización del uso de medicamentos antirresortivos que predisponen el riesgo osteonecrosis maxilomandibular en la base de datos corresponde a 25.95% total de los datos recolectados correspondiendo a 1,098 registros médicos.

16.RECOMENDACIONES

- Reproducir este estudio con metodología distinta que permita abordar de una manera integral el fenómeno.
- Elaborar más estudios con énfasis en osteonecrosis maxilomandibular asociada a medicamentos.
- A cirujanos dentistas y a cirujanos maxilofaciales, realizar una correcta y minuciosa anamnesis a pacientes mayores de 40 años; en especial aquellos que están bajo terapias antirresortivas e inmunosupresoras y reportar cada uno de los casos con osteonecrosis maxilomandibular, para futuras investigaciones. Además, establecer una constante y estrecha relación profesional con los médicos y cirujanos especialistas.
- A médicos y cirujanos, referir a odontólogos, los pacientes candidatos con terapias antirresortivas e inmunosupresoras para una previa evaluación y realización de tratamientos odontológicos íntimamente relacionados con el hueso alveolar y que comprometen la integridad del aparato estomatognático.
- Trabajar exhaustivamente en resolver las limitaciones del estudio.

17. LIMITACIONES DEL ESTUDIO

- I. La inexistencia de un registro estadístico que indique la prevalencia e incidencia de las enfermedades presentes en el Hospital, en especial aquellas que afectan a la mayoría de la población guatemalteca. Se sabe que el Departamento de Estadística, es la entidad responsable de llevar el registro SIGSA, este sistema fue imputado por la OMS como una estructura para la recolección, proceso, análisis y transmisión de información necesaria para organizar y hacer funcionar los servicios sanitarios, que bajo acuerdos ministeriales su registro es obligatorio. (56) La mayoría del registro preliminar SIGSA-Reumatología del año 2019 se encontraba bajo el dominio de la Unidad de Reumatología pero para los años del 2015 al 2018 se solicitó la colaboración del personal del Departamento de Estadística, para recuperar cada una de sus cuartillas; todas las nóminas SIGSA del Hospital Roosevelt se encontraban almacenadas en un archivo improvisado, en estado deplorable que desfavorece su mantenimiento, ubicados en el Ala central 1 del sótano sin ser alguna vez registrados de forma sistematizada (Ver anexo 6, la Imagen No. 1 del Plano del Sótano, Edificio Principal Hospital Roosevelt, Hoja 1/6 y ver anexo 5, fotografías No. 17, 18, 19 y 20), sí bien, se recuperaron algunas nóminas de los años requeridos, no se tiene la certeza de su completa recuperación. Este departamento lleva un registro exclusivo de los casos de mortalidad y natalidad del hospital únicamente.

- II. Los expedientes clínicos del Hospital Roosevelt son depurados y algunos registros médicos son reutilizados, además algunos de los expedientes clínicos revisados se hallan incompletos, debido a que no se encontraron las hojas de evolución con datos que sí coincidían con los otros elementos de la base de datos. En esta investigación se revisaron 125 expedientes clínicos de los cuales, 12 fueron entregados por el Departamento de Registros Médicos y el resto, llegaron durante el trabajo de campo a la Unidad. Del total, 16 expedientes se encontraban incompletos; de los solicitados se observó que 56 expedientes fueron depurados y 4 registros médicos de expedientes fueron reutilizados. De modo que la información no estaba disponible para su observación, porque el

hospital no cuenta con un sistema de rastreo para la información contenida del expediente clínico del registro médico depurado o reutilizado, por lo tanto, atreverse a pensar sobre el extravío o detrimento de información por negligencia o por la profusión de material archivado, se debe tomar en cuenta. El tratar de comprender el obtuso manejo de los expedientes clínicos de parte del Departamento de Registros Médicos fue un gran reto, en especial, porque aun teniendo la autorización para revisar los expedientes clínicos de la dirección del centro hospitalario, existió una constante negativa a su revisión; para ello, se consultó la tesis a nivel de postgrado de la Inga. Elisa Gisselle Aguiluz Yanes, quién investigó en el año 2020, de forma compleja el diseño de sistema de gestión documental en dicho departamento, motivada por el riesgo de perder el valioso patrimonio documental del hospital. Dejando en evidencia el mal manejo de los expedientes clínicos, las continuas deficiencias y necesidades que tiene el departamento para cumplir con sus funciones incluyendo el precario personal para que el funcionamiento del hospital prosiga sin dificultad o tropiezo. (3) Agregando, que en esta investigación se observó que algunos miembros del personal no se encuentran capacitados bajo las pautas éticas internacionales para la investigación relacionada con la salud con seres humanos (ver pautas 10, 11 y 12) (58), desconociendo la importancia de su trascendental y vital labor en el departamento. Sin embargo, también es importante admitir que durante la pandemia ocasionada por el Sars-Cov-2, el aforo presentado por las autoridades del país, limitó aún más la anuencia de asistencia y cooperación del personal hacía esta investigación, por el precario personal disponible y las normas de bioseguridad del personal, según comentarios de trabajadores del departamento. Es importante recordar que los expedientes clínicos y médicos, poseen fundamento legal en los procesos civiles y penales, en específico, establecido en los artículos 128, 164, 165, 166, 167 del código procesal, civil y mercantil; y en el artículo 225 del código procesal penal, considerando que la información de los expedientes puede estar dentro del marco de la ley de acceso a la información pública en el artículo 9 en sus definiciones entre las numeraciones 1 al 9,

artículos 31, 32 y 33.³ Así bien, el manejo y cuidado de todo el contenido de los expedientes debería ser una prioridad para el Departamento.

- III. Se observó que un paciente puede poseer de 2 hasta 5 registros médicos, cada 1 ó 3 años por el movimiento administrativo, reutilización, extravío o depuración de los expedientes clínicos. Por lo tanto, no se puede asegurar qué información pertenecía al paciente porque no son registrados en base al Código Único de Identificación-CUI de la persona para garantizar que no se trata de homónimos, haciendo énfasis que en Guatemala existen 2,653,322 casos de homónimos, según RENAP. (13) Forzando a que la recolección de datos de esta investigación, fuera a través del registro médico y no por paciente.

- IV. La base de datos de la Unidad de Reumatología se encuentra incompleta en un 25.95% para esta investigación; la mayoría de la información encontrada fue del SIGSA y la boleta electrónica de recolección de datos de la Unidad de Reumatología. El personal administrativo de la Unidad de Reumatología durante los años del 2015 al 2019 ha ejercido diferentes papeles y su función ha variado, debido a las necesidades que se presentan dentro de la Unidad; siendo la atención del paciente, el acto primario o primordial. Y es, sin duda alguna, que el personal de la Unidad reumatología es de vital importancia, al ser el recurso humano más valioso para el apoyo de los médicos. Así también, es genuina su extralimitación de las funciones, al registrar los datos cuando existen departamentos responsables de ello, no obstante, se toman en serio esta labor y tratan de hacerlo lo mejor posible, para el posterior estudio de los médicos residentes y especialistas, sin afectar las funciones de la unidad.

3. De León, C. (2022). **Validez legal que tienen los expedientes clínicos y médicos en Guatemala** (entrevista). Guatemala, oficina particular.

18. CONSIDERACIONES FINALES

La osteonecrosis maxilomandibular asociada a medicamentos (ONMRM) es un síndrome complejo, por su naturaleza multifactorial con signos y síntomas, variados y difíciles de diferenciar. Este síndrome está asociado al uso de medicamentos antirresortivos y antiangiogénicos entre otros; además, puede aparecer en combinación con otras condiciones clínicas similares que conducen al clínico a un diagnóstico erróneo. “Entre otras afecciones comúnmente diagnosticadas pueden incluir: osteítis alveolar, sinusitis, gingivitis/periodontitis, caries, patología periapical, odontalgia, neuralgias atípicas, lesiones fibroóseas, sarcoma, osteomielitis esclerosante crónica y trastornos en la articulación temporomandibular (ATM).” (69) Es importante reconocer que la cicatrización retardada, el hueso expuesto o el secuestro óseo, no son exclusivos en la ONMRM, pueden ocurrir en pacientes que no están expuestos a medicamentos antirresortivos, por lo tanto, comprobar la causalidad de la ONMRM relacionada a cualquier medicamento antiangiogénico, inmunosupresor u otros, es un desafío enorme. Agregando, que algunos pacientes tienen otras comorbilidades que inmunodeprimen el organismo y otras variables en el medio oral como la falta de higiene oral, que, en totalidad, se convierten en factores exacerbantes al riesgo de padecer ONMRM. (69). Se pudo observar durante el trabajo de campo que para el gremio médico, la ONMRM es para unos, un padecimiento raro; y para otros, un padecimiento desconocido. La ONMRM es diagnosticada y tratada por especialistas en patología bucal y cirugía maxilofacial. Según una encuesta realizada a residentes y cirujanos maxilofaciales de Guatemala, siendo el 76.9% cirujanos maxilofaciales y el 23.1% residentes del área; el 100% afirma que la ONMRM es conocida y la definen como una patología poco frecuente. El 84.6% ha diagnosticado y tratado pacientes con ONMRM; el 100% de los encuestados afirma su asociación con bifosfonatos, el 30.8% con denosumab, el 15.4% con otros anticuerpos monoclonales, el 46.2% con antiangiogénicos y el 15.4% con otros medicamentos. La cantidad de ONMRM observadas es de 2 por el 38.5%, más de 10 por el 30.8%, 9 por el 7.7%, 8 por el 7.7%, 5 por 7.7%, 1 por 7.7% y ninguna por el 7.7%. Los encuestados afirman que la ONMRM es tratada según el estadio en el que se encuentre con antimicrobianos y técnicas quirúrgicas. ⁴

⁴ Residentes y Cirujanos maxilofaciales (2022). **Osteonecrosis maxilomandibular** (Encuesta). Guatemala, google form.

19. ÉTICA DE INVESTIGACIÓN

En el presente estudio únicamente se revisaron los libros de terapia biológica y médica de soporte, la boleta de recolección de datos de Reumatología, las nóminas del sistema de información Gerencial de Salud – SIGSA de reumatología y los expedientes clínicos que llegaron a la Unidad de Reumatología durante el trabajo de campo; sin contacto directo con pacientes, por lo que se clasifica sin riesgo (categoría I), según las pautas éticas Internacionales para la Investigación Biomédica en Seres Humanos por el Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas. Los datos fueron manejados con privacidad y confidencialidad, los resultados del estudio fueron transmitidos a las autoridades del Hospital Roosevelt y de la Facultad de Odontología de la Universidad de San Carlos de Guatemala. Se solicitó la autorización y colaboración para la realización del trabajo de campo a la Comisión de Docencia e investigación del centro hospitalario, Subdirección Médica y Jefatura de la Unidad de Reumatología del Departamento de Medicina Interna del Hospital Roosevelt.

Los elementos revisados de la base de datos de la Unidad de Reumatología del Departamento de Medicina Interna de dicho establecimiento no abandonaron en ningún momento el área al que pertenecen y fueron devueltos después de la extracción de los datos de interés de la investigación; bajo los principios de no maleficencia, justicia, autonomía y beneficencia.

20. GLOSARIO

- Aclaramiento:** “Extracción de una sustancia de la sangre por vía renal”. (22).
- Adyuvante:** “Sustancia, tratamiento o procedimiento adicional que se emplea para aumentar la eficacia o la seguridad de una sustancia, tratamiento o procedimiento primario, o para facilitar su realización”. (22)
- Agente:** “Es cualquier sustancia oral, parenteral o tópica utilizada para aliviar síntomas y para tratar o controlar un proceso patológico o para facilitar la recuperación de una lesión.” (22).
- Antirresortivo:** Medicamento que inhibe la resorción ósea y que incrementa la densidad ósea. (20).
- Aposición:** “Colocación de elementos en estrecha proximidad, como las capas de tejidos celulares o las superficies yuxtapuestas y adyacentes una a otra”. (22)
- Autocrino:** “Indica el efecto de una hormona sobre las células que la producen”. (22)
- Caracterización:** Actividad que consiste en investigar, verificar y documentar las características o rasgos típicos de un individuo u otra entidad, que le confieren la capacidad de reaccionar frente a diferentes usos o costumbres o situaciones. (22)
- Cascada del complemento:** “Es el proceso bioquímico que implica a los componentes C1-C9 del complemento en el que un componente interactúa con otro siguiendo una secuencia específica denominada vía del complemento. Los componentes C5b, C6, C7, C8 y C9 forman el complejo de ataque de la membrana, que inicia la lisis celular. Otras moléculas, como la C3 y la C5a, actúan como citocinas, causando inflamación. (22)

- Citocromo P-450:** “Proteína que participa en el transporte de electrones extramitocondriales en el hígado y en la desintoxicación de medicamentos”. (22)
- Citocromo:** “Hemoproteína del sistema de transporte de electrones, implicadas en la transferencia de electrones desde la coenzima Q al oxígeno, basada en la oxidación y reducción del átomo de hierro central del grupo hemo”. (8).
- Citometría de flujo:** “Técnica en la que células suspendidas en un líquido fluyen una a una a través de un foco de luz estimulante, que es dispersado en patrones característicos de cada célula y sus componentes; con frecuencia se marcan con marcadores fluorescentes, de manera que la luz es primero absorbida y después emitida a frecuencias alteradas. Un sensor que detecta la luz emitida o dispersada mide el tamaño y las características moleculares de cada célula individualmente”. (22)
- Citotoxicidad:** “Es la citolisis de una célula diana llevada a cabo por linfocitos efectores. Puede ser dependiente de anticuerpos o independiente, como en determinadas reacciones de hipersensibilidad tipo IV”. (22)
- Compresión:** “Acto de presionar, apretar o utilizar una fuerza para reducir el volumen de un espacio”. (22)
- Endocitosis:** “Captación de material del entorno por parte de una célula mediante invaginación de su membrana plasmática, que se puede realizar mediante fagocitosis o pinocitosis”. (22)
- Endocrino:** “Pertenece o relativo a un proceso en el que un grupo de células secretan hacia la circulación sanguínea o linfática una sustancia, ejemplo una hormona, que tiene efectos específicos sobre los tejidos de otras partes del cuerpo”. (22)
- Enfermedad:** “Estado anómalo de función vital de cualquier estructura, parte o sistema del organismo. Proceso o malestar específico

caracterizado por un conjunto reconocible de signos y síntomas atribuible a herencia, infección, dieta o entorno.” (22)

Especificidad:

“Cualidad de ser distinto, específico o único”. (22)

Fagocitosis:

“Proceso por el que ciertas células engloban y eliminan antígenos y restos celulares en cinco etapas: Invaginación, interiorización, internalización y formación de la vacuola del fagocito, fusión de lisosomas para digerir el material fagocitado y por último la liberación de los productos fagocitados”. (22)

Fármaco:

“Es la entidad química activa presente en un medicamento utilizado para el diagnóstico, la prevención o el tratamiento de una enfermedad”. (78).

Haploinsuficiencia:

Situación que se presenta cuando una copia de un gen se inactiva o se elimina y la copia funcional que queda del gen no es suficiente para producir la cantidad de producto génico necesaria para conservar el funcionamiento. (22)

Hibridoma:

“Es una célula híbrida formada por la fusión de una célula del mieloma y una célula productora de anticuerpos. Las hibridomas se utilizan en la producción de anticuerpos monoclonales”. (22)

Homocigoto:

“Organismo cuyas células somáticas tienen alelos idénticos en los correspondientes locus de cromosomas homólogos”. (22)

Inmunidad activa:

“Forma de inmunidad adquirida a lo largo del plazo, que protege el cuerpo de una nueva infección, como resultado de la aparición de anticuerpos que se desarrollan de forma natural tras una infección previa o de forma artificial después de una vacunación”. (22)

Inmunidad adquirida:

“Toda forma de inmunidad que no es innata y que se consigue a lo largo de la vida. Puede ser natural o artificial, y

puede estar inducida de forma activa o pasiva. La inmunidad natural se logra por el desarrollo de anticuerpos que se generan tras un ataque por una enfermedad infecciosa o por la transmisión de anticuerpo de la madre al feto por la placenta o al niño por el calostro y la leche materna. La inmunidad artificial se logra por vacunación o por la inyección de inmunoglobulinas”. (22)

Inmunidad de células B: “Capacidad para producir una respuesta inmunológica inducida por los linfocitos B. El contacto con un antígeno extraño estimula a las células B a diferenciarse en células plasmáticas y a liberar anticuerpos. Las células plasmáticas generan también células de memoria que proporcionan una respuesta rápida si encuentran de nuevo con el mismo antígeno”. (22)

Inmunidad humoral: “Forma de inmunidad mediana por anticuerpo circulantes que rodean a los antígenos y los marcan para su destrucción por los neutrófilos polimorfonucleares. Los anticuerpos circulantes se producen por las células plasmáticas del sistema reticuloendotelial. La interacción del anticuerpo con el antígeno también activa el sistema del complemento”. (22)

Inmunidad natural: “Forma permanente y no específica, normalmente innata, de inmunidad para una determinada enfermedad”. (22)

Inmunidad pasiva: “Forma de inmunidad adquirida que consigue por medio de los anticuerpos transmitidos de forma natural al feto a través de la placenta, a través del calostro a un lactante o antisuero para tratamiento o artificialmente mediante la inyección de antisuero para tratamiento y profilaxis. La inmunidad pasiva no es permanente”. (22)

Inmunosupresor: “Pertenece o relativo a una sustancia o técnica que disminuye o impide la respuesta inmunitaria. Agente

inmunosupresor como los fármacos inmunosupresores utilizados para evitar el rechazo de homoinjertos”. (22)

Ligando: “Sustancia que se une a un receptor específico, iniciando un evento o serie de eventos, de los cuales el receptor es responsable”. (8).

Medicamento: “Es la sustancia medicinal y sus asociaciones y/o combinaciones, destinadas a ser utilizadas en personas o animales, que tenga propiedades para prevenir, diagnosticar, tratar, aliviar, o curar enfermedades, o para modificar funciones fisiológicas, es decir el medicamento es el principio activo o el conjunto de ellos, elaborado por la técnica farmacéutica para su uso medicinal”. (28).

Opsonización: “Proceso por el que las opsoninas hacen a la bacteria o antígeno más susceptible a la fagocitosis por parte de los leucocitos”. (8).

Paracrino: “Función endocrina en la cual los efectos de una hormona se localizan al lado de las células o cerca de ellas”. (22)

Pinocitosis: “Proceso por el que el líquido extracelular es captado por la célula. La membrana celular desarrolla una invaginación sacular llena del líquido extracelular, que posteriormente cierra, formando una vesícula o vacuola de líquido dentro de la célula”. (8).

Potencia: “Es la cantidad de fármaco requerida para producir un determinado porcentaje de su efecto máximo, con independencia de la magnitud de éste. Un fármaco puede presentar una alta potencia y una escasa eficacia, lo que significa que la respuesta a dicho fármaco se produce a dosis muy bajas y se mantiene a niveles reducidos incluso con dosis elevadas.” (22)

- Prenilación:** “Es conocido como isoprenilación o lipidación y es la suma de moléculas hidrofóbicas que se unen a grupos prenilos que facilitan la unión a membranas celulares”. (11).
- Síndrome:** “Complejo de signos y síntomas provocados por una causa común, o que aparecen, en combinación para presentar el cuadro clínico de una enfermedad o anomalía hereditaria.” (22)
- Tracción:** “Proceso de poner un miembro, hueso o grupo de músculos en tensión mediante un peso o fuerza”. (22)
- Transgenes:** “Genes que han sido transferidos desde un genoma hacia otro”. (22)
- Vía del mevalonato:** “Esta vía es conocida también como ruta del mevalonato, vía isoprenoide o vía de la HMG-CoA reductasa, es una vía metabólica esencial que produce metabolitos como el colesterol, grupos prenilos de GTPasas, ubiquinona que están relacionadas con la proliferación celular y la fosfatidilcolina con la apoptosis”. (22)

21. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1) Aghaloo, T. et al. (2014). **Stage 0 osteonecrosis of the jaw in a patient on denosumab**. Journal Oral Maxillofacial Surg. 72(4):702-716.
- 2) Aguilar Rojas, J. D. (2020). **Evaluación del riesgo de osteoporosis mediante la medición del ancho cortical mandibular utilizando la técnica de Wical & Swoope en radiografías panorámicas de pacientes mujeres clasificadas como paciente integral (PI) y pacientes de prótesis total (PT) comprendidas entre 50-90 años en el período de febrero del 2014 a septiembre del 2015 y entre 30-90 en el período febrero 2016 a septiembre del 2017, atendidas en la clínica de Radiología de la Facultad de Odontología de la Universidad de San Carlos de Guatemala**. Tesis (Lic. Cirujano Dentista). Guatemala: Universidad de San Carlos de Guatemala, Facultad de Odontología. 58 p.
- 3) Aguiluz Yanes, E. G. (2020). **Diseño de un sistema de gestión documental en el departamento de registros médicos del Hospital Roosevelt**. Tesis de posgrado. (Maestra en Artes de Gestión Industrial.) Guatemala: Universidad de San Carlos de Guatemala, Facultad de Ingeniería. 108 p.
- 4) Alonso, A. Albertini, J. y Bechelli, A. (2011). **Oclusión y diagnóstico en rehabilitación oral: crecimiento, desarrollo y formación de la oclusión, anatomía dental y aplicada, anatomía aplicada del tejido óseo, cinemática mandibular**. 2 ed. España, Madrid: Editorial Panamericana. 157 p.
- 5) Baron, R. et al. (2011). **Denosumab and biphosphonates: different mechanisms of action and effects**. Journal Bone 48:677-692.
- 6) Bartl, R. y Bartl, C. (2019). **The osteoporosis manual. Prevention, diagnosis and management**. Munich, Alemania: Editorial Springer. 504 p.
- 7) Baynes, J. y Dominiczak, M. H. (2015). **Bioquímica médica**. Trad. Josep Tarradellas, 4. ed. Barcelona, España: Elsevier. pp. 128-140, 343-352.
- 8) Becker, W. M. et al. (2007) **El mundo de la célula**. 6 ed. Madrid, España: Editorial Pearson Education. p. 1008.
- 9) Bekker, P. et al. (2004). **A single dose placebo-controlled study of amg 162, a fully human monoclonal antibody to RANKL, in postmenopausal women**. Journal BoneMiner Res. 19(7):1059-1066.

- 10) Bocanegra, S. et al. (2010). **Bisfosfonatos en atención primaria: estudio epidemiológico de la presencia y repercusión de los bisfosfonatos en pacientes que acuden a consultas de odontología del Servicio Canario de Salud.** Av. Odontoestomatolog. 26(3):143-151.
- 11) Burns, R. A. (2003). **Fundamentos de química.** 4 ed. California, Estados Unidos: Editorial Pearson Education. pp. 470-624.
- 12) CADIME (Centro Andaluz de Información de Medicamentos) (2019). **Antirreumáticos con diana: biológicos, biosimilares y dirigidos.** Boletín Terapéutico Andaluz. 34(3):18-37.
- 13) Calderón, R. (2021). **Constancia de homónimos.** Guatemala: RENAP. Consultado: el 20 de enero del 2022. Disponible en: <https://www.renap.gob.gt/noticias/constancia-de-homonimos>
- 14) Carden C. P.; Arkenau H. T. and de Bono J. S. (2011). **Optimizing the development of antibodies as treatment for cancer.** In: Principles of Anticancer Drug Development. New York, Estados Unidos: Editorial Springer. pp. 534-568.
- 15) Cardona, F. et al. (2009). **Bisphosphonate related osteonecrosis of the jaws an update.** An-Sist-Sanit-Navar. 32(3):413-421.
- 16) Cassoni, A. et al. (2016). **Adalimumab: ¿Otro medicamento relacionado con la osteonecrosis de los maxilares? Informe de casos en odontología.** Italia: Hindawi Corporación. pp. 1-6.
- 17) Castellanos Suarez, J. L.; Díaz Guzmán, L. M. y Lee Gómez, E. A. (2015). **Medicina en odontología: manejo dental de pacientes con enfermedades sistémicas.** 3 ed. México: El Manual Moderno. p.p. 41-504.
- 18) Centre for Metabolic Bone Disease, University of Sheffield (2022). **FRAX, herramienta de evaluación de riesgo de fractura, avado por Sociedad Nacional de Osteoporosis.** UK: Univerisity of Sheffield. Consultado: el 21 de enero del 2022. Disponible en: <https://www.sheffield.ac.uk/FRAX/tool.aspx?lang=sp>
- 19) Cummings, S. et al. (2009). **Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis.** The New England Journal of Medicine. 361(8):756-765.

- 20) De León Fernández, R. (2006). **Efecto clínico/radiográfico del alendronato sódico (fosamax) sobre el periodonto en pacientes con osteoporosis**. Tesis (Lic. Cirujano Dentista). Guatemala: Universidad de San Carlos de Guatemala, Facultad de Odontología. 63 p.
- 21) De Queiroz et. al. (2020) **Tocilizumab, un potente inhibidor de receptor de interleucina-6, disminuye la resorción ósea y aumenta la tasa de infección bacteriana después de la extracción dental en ratas**. Revista de Cirugía Oral y Maxilofacial. 78 (12): 2138-2146.
- 22) **Diccionario Mosby pocket de medicina, enfermería y ciencias de la salud**. (2010). 6 ed. Barcelona, España: Editorial Elsevier. 1581 p.
- 23) Diz, P. et al. (2012). **Denosumab related osteonecrosis of the jaw**. Journal American Dental Association. 143(9):981-984.
- 24) Eastell, R. et al. (2019). **Pharmacological management of osteoporosis in postmenopausal women: an endocrine society, clinical practice guideline**. J. Clin. Endocrinol. Metab. 104(5):1595-1622.
- 25) EMA (European Medicines Agency) (2013). **What you need to know about Biosimilar Medicinal Products**. Journal of European Commission. 29 (8): 1-42.
- 26) Erviti, L. J. (2003). **Utilización de fármacos para la osteoporosis**. Rev. An. Sist. 26(3):107-121.
- 27) Fernández, E. et al. (2018). **Osteonecrosis mandibular relacionada con medicamentos: conceptos teóricos y prácticos actuales para el odontólogo general**. Odontología Vital 2(29):19-32.
- 28) Flórez, J. (2008). **Farmacología humana. Capítulo 1**. 5 ed. Barcelona, España: Editorial Elsevier. pp. 1.
- 29) Foltz, I.; Karow, M. y Wasserman, S. (2013). **Evolución y aparición de anticuerpos monoclonales terapéuticos: lo que los cardiólogos necesitan saber**. Journal American Heart Association. 127(22):2222-2230.
- 30) Fuenmayor, J. et al. (2013). **Anticuerpos monoclonales en el tratamiento del cáncer. Terapia dirigida para tumores sólidos**. Revista Venezolana de Oncología. 25(4):236- 254.

- 31) Galfré, G. y Milstein, C. (1981). **Preparación de anticuerpos monoclonales: estrategias y procedimientos: técnicas inmunoquímicas.** Journal Academic Press. 73(256):3-46.
- 32) García Merino, A. (2011). **Anticuerpos monoclonales: características básicas. Neurología.** Sociedad Española de Neurología. 26(5):301-306.
- 33) Guyton, A. y Hall, J. E. (2011). **Tratado de fisiología médica.** Trad. Bonet Serra, Bartolomé. 12 ed. Barcelona, España: Elsevier España. pp: 433-444, 855-857, 955-972.
- 34) Harrison, T. et al. (2016). **Harrison. Principios de medicina interna.** v. 2. 19 ed. Estados Unidos: McGraw-Hill interamericana. pp. 2140-2501.
- 35) Hawkins Carranza, F.; Jodar Gimeno, E. y Díaz Guerra, G. M. (2000). **Bases moleculares del mecanismo de acción de los bifosfonatos.** REEMO. 9(5): 169-171.
- 36) Hwang, W. y Foote, J. (2005). **Inmunogenicidad de anticuerpos modificados.** Methods. 36(1):3-10.
- 37) Ibieta Zarco, B. R. et al. (2018). **Los bifosfonatos a través de la historia.** J. Cancerol. 5:49-57.
- 38) Ira Fox, S. (2011). **Fisiología humana.** Trad. Bernardo Rivera Muñoz. 12 ed. China: McGraw-Hill. pp. 683-689.
- 39) Katzung, B. G. (2012). **Farmacología básica y clínica.** Trad. Héctor Barrera Villa Zeballos. 12 ed. México: McGraw-Hill. pp. 769-974.
- 40) Khan, A. et al. (2016). **Osteonecrosis of the jaw (ONJ): diagnosis and management in 2015.** Osteoporos Int. 27:853-859.
- 41) Khosravi, P. y Díaz, V. (2005). **Bifosfonatos en oncología.** Revista de Medicina Interna. 22(1):544-547.
- 42) Kim, D. et al. (2006). **Los polimorfismos del gen FCGR3A pueden correlacionarse con la respuesta a la terapia R-CHOP de primera línea para el linfoma difuso de células B grandes.** Journal Blood. 108(8):2720-2725.
- 43) Kim, H. Y. et al. (2014). **Drug holiday as a prognostic factor of medication-related osteonecrosis of the jaw.** J. Korean Ass. Oral Maxilo-Fac. Surg. 40:206-210.

- 44) Köhler, G. y Milstein C. (1975). **Continuous cultures of fused cells secreting antibody of predefined specificity.** Journal Nature Machine intelligence. 256(5517):495-497.
- 45) Kostenuik, P. et al. (2009). **El denosumab, un anticuerpo monoclonal totalmente humano contra RANKL, inhibe la reabsorción ósea y aumenta la DMO en ratones knock-in que expresan RANKL quimérico (murino/humano).** Journal of Bone and Mineral Research. 24(2):182-195.
- 46) Kumpel, B. et al. (2003). **El aclaramiento de glóbulos rojos por IgG3 anti-D monoclonal in vivo se ve afectado por el polimorfismo del Fc-gamma RIIIA (CD16).** Revista Clin. Exp. Immunol. 132 (1):81-86.
- 47) Lewiecki, E. M. (2010). **Treatment of osteoporosis with denosumab.** Journal Maturitas. 66(2):182-186.
- 48) Lorz Ulloa, P. (2016). **Osteonecrosis de los maxilares inducida por bifosfonatos: incidencia y manejo en la práctica privada en Costa Rica.** Seminario de graduación. (Lic. Cirujano Dentista). Costa Rica: Universidad de Costa Rica, Facultad de Odontología. 102 p.
- 49) Maluf, G. et al. (2016). **Cirugía combinada con LPRF en osteonecrosis mandibular por denosumab: reporte de caso.** Revista Dental Brasileña. 27(3):353-358.
- 50) Manzanque, A. et al. (2017). **Uso y seguridad de denosumab en pacientes con cáncer.** Revista Internacional de Farmacia Clínica. 39(3):522-526.
- 51) Marx, R. E. (2003). **Pamidronate (aredia) and zoledronate (zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic.** Oral Maxillo-Fac. Surg. 61(9):1115-1118.
- 52) Miller, R. A. et al. (1982). **Tratamiento del linfoma de células B con anticuerpo monoclonal anti-idiotipo.** Revista de Medicina de Nueva Inglaterra. 306(9):517-522.
- 53) Moen, M. y Keam, S. (2011). **Denosumab: drogas y envejecimiento.** Journal of Health Sciences. 28(1):63-82.
- 54) ----- (2011). **Enfoque sobre el denosumab en la osteoporosis posmenopáusica.** Revista Bio-Drugs. 25(4):261-264.

- 55) MSPAS (Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social de Guatemala). s.f. **Registros sanitarios vigentes de productos farmacéuticos.** (en línea). Guatemala: El Ministerio. Consultado el 6 de septiembre. 2020. Disponible en: <https://medicamentos.mspas.gob.gt/index.php/consultas/registros-vigentes>
- 56) ----- (2020). **Qué es el SIGSA, Sistema de Información Gerencial de Salud.** Guatemala: SIGSA-MSPAS. Consultado: el 20 de enero del 2022. Disponible en: <https://sigsa.mspas.gob.gt/sigsa/que-es-sigsa>
- 57) Neuprez, A. et al. (2013). **Osteonecrosis de la mandíbula en un paciente masculino osteoporótico tratado con denosumab.** Osteoporosis International Journal. 25(1):393-395.
- 58) OMS (Organización Mundial de la Salud). (2017). **Pautas éticas internacionales para la investigación relacionada con la salud con seres humanos.** Ginebra, Suiza: La Organización. 150 p.
- 59) Otto, S. et al. (2018). **Osteonecrosis de la mandíbula relacionada con medicamentos: prevención, diagnóstico y tratamiento en pacientes con cáncer y metástasis óseas.** Copenhagen, Dinamarca: Editorial Elsevier. pp. 177-187.
- 60) Outeiriño Fernández, A. (2017). **La osteonecrosis de los huesos maxilares asociada al tratamiento con bifosfonatos intravenosos en pacientes oncológicos.** Tesis (Doctorado en Ciencias de la Salud) España: Universidad da Coruña, Facultad de Ciencias de la Salud. 203 p.
- 61) Owosho, A. et al. (2016). **Osteonecrosis of the jaw in patients treated with denosumab for metastatic tumors to the bone: a series of thirteen patients.** Journal of Cranio-Maxillo-Facial Surgery. 44(3):265-270.
- 62) Plitt, L. (2020). **Tratamiento de la covid-19: qué son los anticuerpos monoclonales y por qué podrían ser una alternativa contra el coronavirus hasta que haya vacuna.** (en línea). Inglaterra: BBC News Mundo. Consultado: el 28 de agosto del 2020. Disponible en: https://www.bbc.com/mundo/noticias-53834224?at_campaign=64&at_medium=custom7&at_custom2=facebook_page&at_custom3=BBC+News+Mundo&at_custom4=FFF1E626-E949-11EA-8001-

[51353A982C1E&at_custom1=%5Bpost+type%5D&fbclid=IwAR3z3ZjiOhKeV9d9g51yobGS-tYXm0BTNYfHx9rgogS-xsXA0BLLYRLiPFs](#)

- 63) Pollock, R. A.; Bown, T. W. and Rubin, D. M. (2015). **Phossy jaw and bis-phossy jaw of the 19th and the 21st Centuries: the diuturnity of John Walker and the friction match.** Cranio-Maxillo-Facial Trauma and Reconstruction. 8(3):262–270.
- 64) Preidl, R. et al. (2014). **Osteonecrosis de la mandíbula en un paciente con enfermedad de crohn después de un ciclo de terapia con bisfosfonatos y adalimumab: reporte de un caso.** Journal BMC, Gastroenterology. 14(1):1-6.
- 65) Puche, M. S. et al. (2019). **Agentes antirresortivos y antiangiogénicos y su relación con la osteonecrosis de los maxilares asociada a medicamentos.** Rev. Asoc. Odontol. Argent-RAOA. 107(2):72-78.
- 66) Ramírez, M. Mora, J. J. and Fallas, M. (2021). **Registro sanitario de medicamentos biológicos y biotecnológicos en América Latina.** Revista Ars Pharm. 62(2):131-143.
- 67) Reyes Donis, R. M. (2018). **Fractura vertebral asintomática en pacientes con artritis reumatoide.** Tesis de Posgrado (Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en Reumatología). Guatemala: Universidad de San Carlos de Guatemala, Facultad de Medicina. 49 p.
- 68) Rosella, D. et al. (2017). **Dental students knowledge of medication-related osteonecrosis of the jaw.** European Journal of Dentistry. 11(4):461-468.
- 69) Ruggiero, S. et al. (2022). **American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw - 2022 update.** J. Oral and maxillofacil Surgery. 80(5): 920-943.
- 70) Saad, D. and Saad, P. (2017). **Report of a jaw osteonecrosis possibly caused by denosumab.** European Journal Oral Implantol. 10(2):213-222.
- 71) Salles, G. et al. (2012). **Resultados del estudio de fase 1 del anticuerpo monoclonal anti-cd20 humanizado de tipo II, obinutuzumab (ga101), modificado por glicoingeniería en pacientes con linfoma de células b. J. Blood.** 119(22):5126-5132.

- 72) Sguiglia Schutz, S. A. (2019). **Uso de bifosfonatos en pacientes con osteopenia / biphosphonates in patients with osteopenia.** Hospital Italiano de Buenos Aires. Revista de Medicina Familiar y Comunitaria. 22(2):10-30.
- 73) Sivoilella, S. et al. (2013). **Denosumab and anti-angiogenetic drug related osteonecrosis of the jaw: an uncommon but potentially severe disease.** Anticancer Res. Padova. 33(5):1793-1798.
- 74) Smith, M. et al. (2009). **Denosumab en hombres que reciben terapia de privación de andrógenos para el cáncer de próstata.** Journal of The New England of Medicine. 361(8):745-755.
- 75) Sobotta Welsh, J. (2008). **Histología.** Trad. Horacio, Jorge. 2. ed. Madrid, España: Médica Panamericana. p.p. 108-146.
- 76) Stanford Children's Health (2021). **Terapia biológica (inmunoterapia).** Estados Unidos: Stanford Medicine. Consultado: el 20 de enero del 2022. Disponible en: <https://www.stanfordchildrens.org/es/topic/default?id=immunotherapybiologicaltherapy-85-P03659>
- 77) Tabrizi, M.; Tseng, C. y Roskos, L. (2006). **Mecanismos de eliminación de anticuerpos monoclonales terapéuticos.** Drug Discovery Today. 11(1-2):81-88.
- 78) Tripathi, K. D. (2008). **Principios farmacológicos generales.** En: Farmacología en odontología: fundamentos. Buenos Aires, Argentina: Editorial Médica Panamericana. pp. 5-28.
- 79) Varchetta, S. et al. (2007). **Elementos relacionados con la heterogeneidad de la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos en pacientes bajo terapia con trastuzumab por cáncer de mama operable primario que sobre expresa.** Cancer Research. 67(24):11991-11999.
- 80) Vugmeyster, Y. (2012). **Pharmacokinetics and toxicology of therapeutic proteins: advances and challenges.** World Journal Biol. Chem. 3 (4):73-92.
- 81) Vultaggio, A.; Maggi, E. y Matucci, A. (2011). **Reacciones adversas inmediatas a los biológicos: desde los mecanismos patogénicos hasta el manejo profiláctico.** Medicine Journal Wolters Kluwer Health. 11(3):262-268.

- 82) Wagner, G. et al. (2013). **Electrically conductive bacterial nano-wires in bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw biofilms.** Oral and Maxillofacial Pathology. 115(1):71-78.
- 83) Williams, L. M. (2020). **AstraZeneca inicia ensayo clínico para terapia con anticuerpos monoclonales para el covid-19** (en línea). s.l.: CNN en Español. Consultado: el 28 de agosto del 2020. Disponible en: https://cnnespanol.cnn.com/2020/08/25/noticias-coronavirus-25-de-agosto-fauci-advierte-contra-la-autorizacion-anticipada-de-una-vacuna-contra-el-coronavirus/?fbclid=IwAR0ISd8yYP-Prt-uU1q8cjA3TpvUsG_8WX5PJkOOdRBYiW96CUTe8wj26hc#liveblog-41be7101-b7ca-4590-916d-72cca23dbc5d
- 84) Yoneda, T. et al. (2016). **Osteonecrosis de la mandíbula relacionada con agentes antirresortivos: documento de posición 2017 del comité aliado japonés sobre osteonecrosis de la mandíbula.** Revista de Metabolismo Óseo y Mineral. 35(1):6-19.

Vo. Bo. 14/02/2022.


Licda. Heidi Elizabeth Molina Arana
Coordinadora Administrativa de Biblioteca



ANEXOS

Anexo 1-	Abreviaturas
Anexo 2-	Hoja de recolección de datos
Anexo 2-	Boleta de recolección de datos de Reumatología
Anexo 3-	Formato para la solicitud de expedientes clínico
Anexo 4-	Formato para 2º solicitud de expedientes clínicos
Anexo 5-	Fotografías
Anexo 6-	Planos del Edificio principal del Hospital Roosevelt

ANEXO 1. ABREVIATURAS DE LA INVESTIGACIÓN

AAOMS	Asociación Americana de Cirujanos Orales y Maxilofaciales.
ASCO	American Society of Clinical Oncology
ATM	Articulación Temporomandibular
ATP	Adenosin Trifosfato
BF	Bifosfonato
CD40L	Ligando perteneciente del TNF
CIOMS	Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas.
Cl⁻	Símbolo de la concentración de ión cloro
DEMAB	Denosumab
DXA	Absorciometría de rayos X de doble energía (Densitómetro óseo)
ERK	Señales extracelulares
H⁺	Símbolo de la concentración de ión hidrógeno
HCO₃	Símbolo de ácido carbónico
Ig	Inmunoglobulina
IMC	Índice de masa corporal
MAB	Anticuerpo monoclonal (monoclonal antibody)
MRI	Imagen de Resonancia Magnética
OMS	Organización Mundial de la Salud
ONMRM	Osteonecrosis maxilomandibular asociado a medicamentos.
OPG	Osteoprotegerina
PTH	Hormona paratiroidea
RANK	Receptor activador del factor nuclear Kb
RANKL	Ligando receptor activador del factor nuclear kB
RENAP	Dirección Informática y Estadística del Registro Nacional de Persona.
SIGSA	Sistema de Información Gerencial de Salud
TNF	Factor de necrosis tumoral.
USAN	United States adopted name
UV	Ultravioleta

ANEXO 3- BOLETA DE RECOLECCIÓN DE DATOS DE REUMATOLOGÍA


1 Page
2 Page

Next
Save data
Mark record as deleted
Find

New

Record
4767 New Record

<< < > >>



BOLETA DE RECOLECCION DE DATOS. UNIDAD DE REUMATOLOGIA HOSPITAL ROOSEVELT

Tipo de Consulta

Fecha de Consulta

Nombre Registro Médico Edad Género

Grupo Etnico Estado Civil Escolaridad Teléfono

Lugar de Procedencia Municipio Dirección

Diagnóstico Principal Motivo de la Consulta:

Tipos de Artritis

Revisión por Sistemas

Caída de Cabello
 Úlceras Orales
 Xerofthalmia
 Xerostomia
 Dolor a la respiración profunda
 Lesiones o manchas en la piel
 Dificultad para tragar
 Artralgias
 Flogosis
 Fatiga
 Fotosensibilidad
 Debilidad
 Fiebre
 Anorexia
 Parestesia
 Cianosis
 Eritema malar
 Edema
 Ictericia
 Pérdida de Peso

Antecedentes Gineco-obstétricos

Abortos No. abortos
 Cesareas No. Cesareas
 Partos No. Partos
 Gestas No. Gestas

Antecedentes Alérgicos

Penicilina
 Aspirina

Toxicomanías

Tabaco Alcohol
 Cocaína Crack
 Marihuana

Familiares

Personales
Médicos
Traumáticos
Quirúrgicos

LABORATORIOS

GB HB CR GLU Plaquetas Neutrofilos Tiempo de evolucion de sintomas
 Linfocitos VCM VS PCR TGO TGP Revisión por Sistemas
 GGT ds DNA C3 C4 Anti ccp FR
 ACL/IgG ACL/IgM FANA Dilucion Patron DN

ORINA

Eritrocitos Leucocitos PROT CIL NIT

Legalvalues

1 Page
2 Page

Next
Save data
Mark record as deleted
Find

New

Record
4767 New Record

<< < > >>



Tratamiento recibido

Tipo de tratamiento

DOSIS MTX	<input type="text"/>	Fecha Inicio MTX	<input type="text"/>	Causa Retiro MTX	<input type="text"/>	Fecha Retiro Tx MTX	<input type="text"/>
Dosis PDN	<input type="text"/>	Fecha Inicio PDN	<input type="text"/>	Causa Retiro PDN	<input type="text"/>	Fecha Retiro Tx PDN	<input type="text"/>
Dosis CFM	<input type="text"/>	Fecha Inicio CFM	<input type="text"/>	Causa Retiro CFM	<input type="text"/>	Fecha Retiro TX CFM	<input type="text"/>
Dosis LFN	<input type="text"/>	Fecha Inicio LFN	<input type="text"/>	Causa Retiro LFN	<input type="text"/>	Fecha Retiro LFN	<input type="text"/>
Dosis AZA	<input type="text"/>	Fecha Inicio AZA	<input type="text"/>	Causa Retiro AZA	<input type="text"/>	Fecha Retiro AZA	<input type="text"/>
Dosis HCQ	<input type="text"/>	Fecha Inicio HCQ	<input type="text"/>	Causa Retiro HCQ	<input type="text"/>	Fecha Retiro HCQ	<input type="text"/>
Dosis AINE	<input type="text"/>	Fecha Inicio AINE	<input type="text"/>	Causa Retiro AINE	<input type="text"/>	Fecha Retiro AINE	<input type="text"/>
Dosis MMF	<input type="text"/>	Fecha Inicio MMF	<input type="text"/>	Causa Retiro MMF	<input type="text"/>	Fecha Retiro MMF	<input type="text"/>
Dosis AZF	<input type="text"/>	Fecha Inicio AZF	<input type="text"/>	Causa Retiro AZF	<input type="text"/>	Fecha Retiro AZF	<input type="text"/>
Dosis Rituximab	<input type="text"/>	Fecha Inicio Rituximab	<input type="text"/>	Causa Retiro Rituximab	<input type="text"/>	Fecha Retiro Rituximab	<input type="text"/>
Dosis Adalimumab	<input type="text"/>	Fecha Inicio Adalimumab	<input type="text"/>	Causa Retiro Adalimumab	<input type="text"/>	Fecha Retiro Adalimumab	<input type="text"/>
Dosis Etanercept	<input type="text"/>	Fecha Inicio Etanercept	<input type="text"/>	Causa Retiro Etanercept	<input type="text"/>	Fecha Retiro Etanercept	<input type="text"/>
Dosis Tocilizumab	<input type="text"/>	Fecha Inicio Tocilizumab	<input type="text"/>	Causa Retiro Tocilizumab	<input type="text"/>	Fecha Retiro Tocilizumab	<input type="text"/>

Otros Fármacos

Ingreso Hospitalización

Causa de Ingreso

Fecha de Egreso

Diagnostico de Egreso

Observaciones

Tipo de Jornada

Doctor Tratante

Procedimientos Realizados

Biopsias

Piel

Músculo

Nervio

Riñón

Otros

USG

Torácico Abdominal

Renal Pélvico

Musculoesquelético

Ecocardiograma

RX

Miembros Superiores

Miembros Inferiores

Tórax

Manos

Pies-Tobillos

Rodillas

Columna

Infiltración

Densitometría Osea

ANEXO 4-FORMATO PARA LA SOLICITUD DE EXPEDIENTES CLÍNICOS

 USAC TRICENTENARIA UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA		PÁGINAS <input type="text"/>
		SOLICITUD DE EXPEDIENTES CLÍNICOS
		FECHA DÍA <input type="text"/> MES <input type="text"/> AÑO <input type="text"/>
ESTUDIANTE ANDREA MARÍA MÉNDEZ MORALES	FACULTAD ODONTOLOGÍA	CELULAR <input type="text"/>
		FIRMA <input type="text"/>
ASESOR DR. MAYNOR ALBERTO HERRERA MÉNDEZ	DEPARTAMENTO MEDICINA INTERNA	
SOLICITUD NO. <input type="text"/>	LUGAR HOSPITAL ROOSEVELT	CIUDAD/ PAÍS GUATEMALA, GUATEMALA
		
SOLICITUD DE EXPEDIENTES CLÍNICOS		

Por medio de la presente, el estudiante de la Facultad de Odontología de la Universidad de San Carlos de Guatemala, Andrea María Méndez Morales se dirige a usted, para solicitar la cantidad de **25** expedientes clínicos, para su revisión, pertenecientes a la Unidad de Reumatología del Departamento Medicina Interna del Centro Hospitalario. Con el objetivo de realizar el Trabajo de Campo del siguiente Protocolo de Tesis a nivel de Pregrado titulado:

“CARACTERIZACIÓN DEL USO DE MEDICAMENTOS ANTIRRESORTIVOS Y SU PREDISPOSICIÓN AL RIESGO DE OSTEONECROSIS MAXILOMANDIBULAR”

ESTUDIO RETROSPECTIVO EN LOS EXPEDIENTES CLÍNICOS DE PACIENTES ATENDIDOS EN LA UNIDAD DE REUMATOLOGÍA DEL HOSPITAL ROOSEVELT ENTRE LOS AÑOS 2015 AL 2019.

Designando los expedientes clínicos que se solicitan en los siguientes cuadros:

NO.	REGISTRO

ANEXO 5- FORMATO PARA 2º SOLICITUD DE EXPEDIENTES CLÍNICOS

 USAC TRICENTENARIA UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA		PÁGINA  2DA. SOLICITUD DE EXPEDIENTES CLÍNICOS FECHA DÍA <input type="text"/> MES <input type="text"/> AÑO <input type="text"/>	
ESTUDIANTE ANDREA MARÍA MÉNDEZ MORALES	FACULTAD ODONTOLOGÍA	CELULAR	FIRMA
ASESOR DR. MAYNOR ALBERTO HERRERA MÉNDEZ	DEPARTAMENTO MEDICINA INTERNA		
SOLICITUD NO.	LUGAR HOSPITAL ROOSEVELT	CIUDAD/ PAÍS GUATEMALA, GUATEMALA	

2DA. SOLICITUD DE EXPEDIENTES CLÍNICOS

Por medio de la presente, el estudiante de la Facultad de Odontología de la Universidad de San Carlos de Guatemala, Andrea María Méndez Morales se dirige a usted, para solicitar la cantidad de expedientes clínicos por segunda ocasión, para su revisión. Pertenecientes a la Unidad de Reumatología del Departamento Medicina Interna del Centro Hospitalario. Con el fin de asegurar por completo, la discontinuación o la ausencia del registro médico de dichos expedientes que se solicitan y poder reportarlo en el Trabajo de Campo del siguiente Protocolo de Tesis a nivel de Pregrado, aprobado y titulado:

“CARACTERIZACIÓN DEL USO DE MEDICAMENTOS ANTIRRESORTIVOS Y SU PREDISPOSICIÓN AL RIESGO DE OSTEONECROSIS MAXILOMANDIBULAR”

ESTUDIO RETROSPECTIVO EN LOS EXPEDIENTES CLÍNICOS DE PACIENTES ATENDIDOS EN LA UNIDAD DE REUMATOLOGÍA DEL HOSPITAL ROOSEVELT ENTRE LOS AÑOS 2015 AL 2019.

Designando los expedientes clínicos que se solicitan en los siguientes cuadros:

NO.	REGISTRO	NO.	REGISTRO

ANEXO 6-FOTOGRAFÍAS

Ver enlace o código QR para observar fotografías enmarcadas para esta investigación, presentación en formato CANVA online: https://www.canva.com/design/DAE37Crcoz0/TNj-VO0UHhnkkk4myee14Q/view?utm_content=DAE37Crcoz0&utm_campaign=designshare&utm_medium=link&utm_source=shareyouurdesignpanel

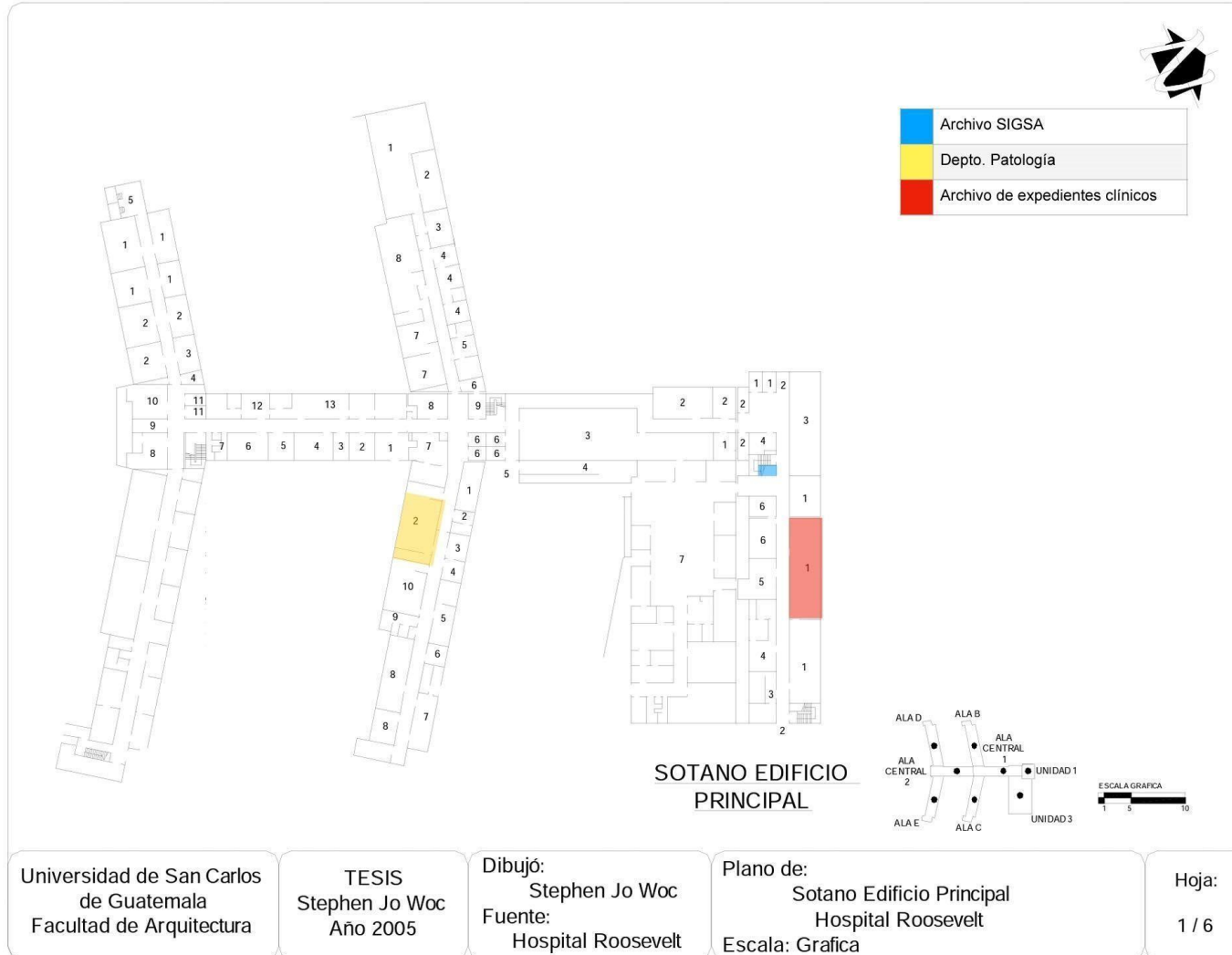


Sí el enlace anterior ó código QR no se encuentra disponible, ver este enlace o código QR para observar las fotografías enmarcadas para esta investigación en formato PDF: <https://drive.google.com/file/d/1hXXNoMmOt6Z4uxX-5gNuNemNCXvuHifl/view?usp=sharing>



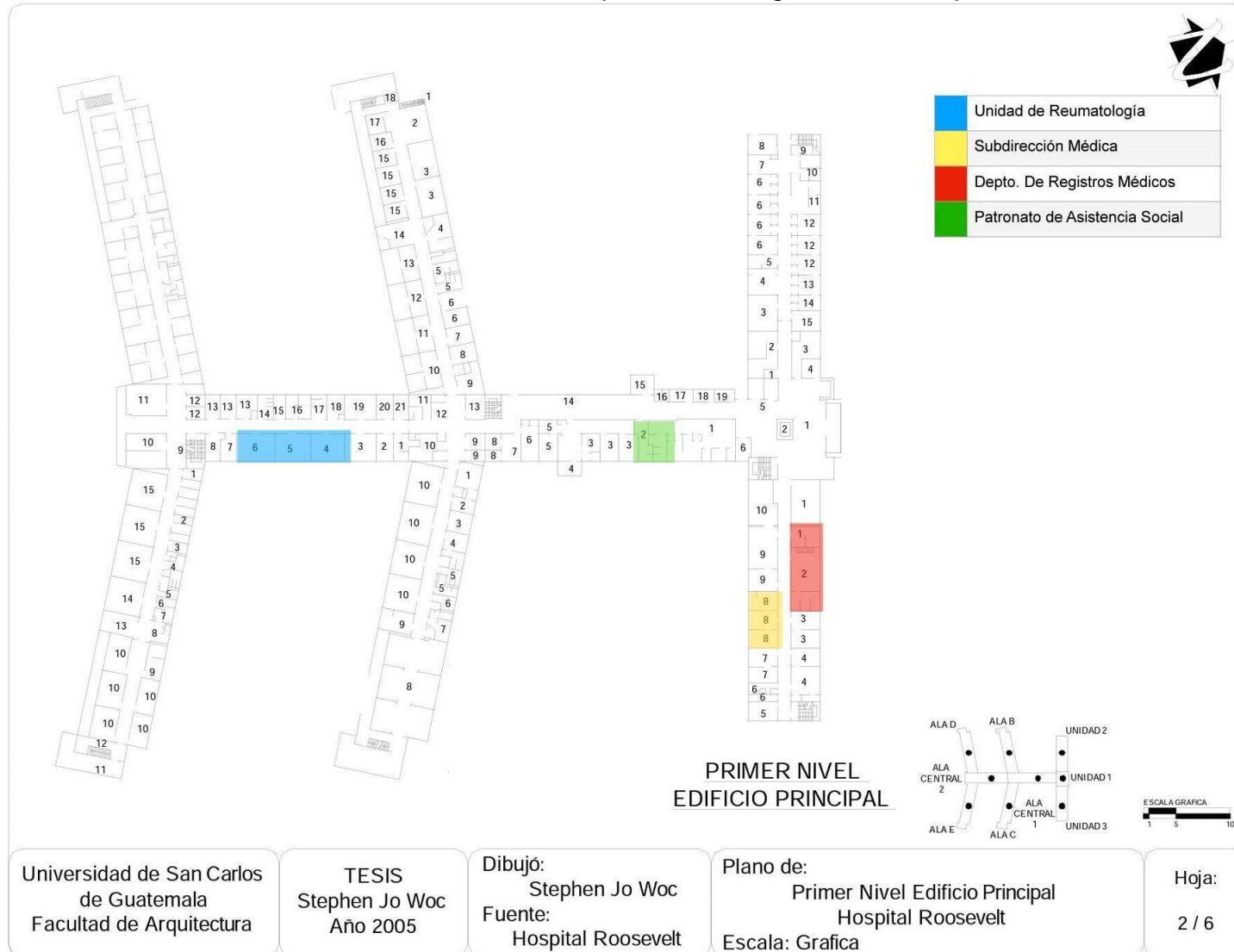
ANEXO 7- PLANOS DEL EDIFICIO PRINCIPAL DEL HOSPITAL ROOSEVELT.

IMAGEN NO. 1. Plano del Sótano Edificio Principal en escala gráfica del Hospital Roosevelt de Guatemala.



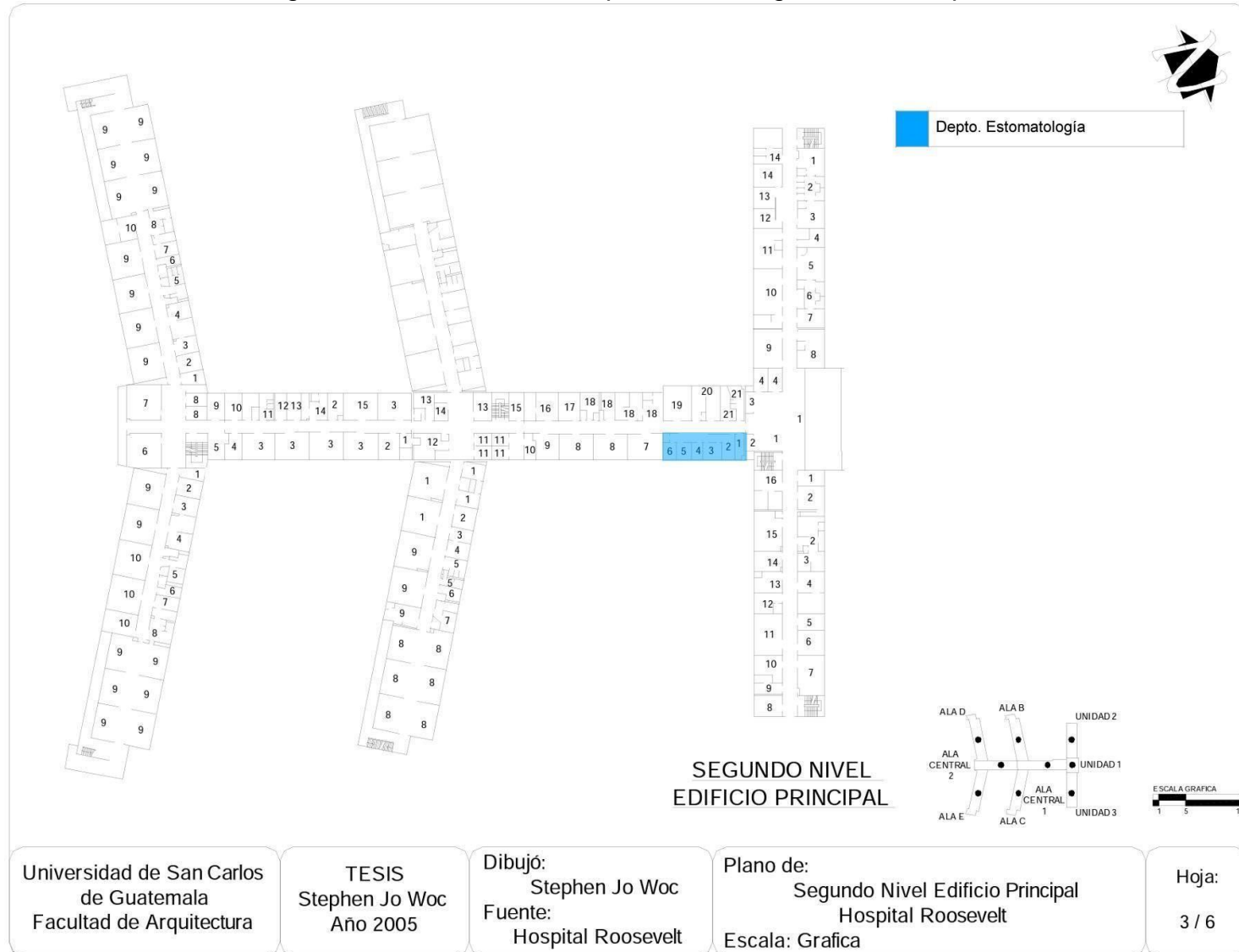
Fuente: Universidad de San Carlos de Guatemala (2005) Ampliación y remodelación de la Consulta Externa de Adultos del Hospital Roosevelt. Guatemala: Departamento de Registro y Estadística.

IMAGEN NO. 2. Plano del Primer Nivel, Edificio Principal en escala gráfica del Hospital Roosevelt de Guatemala.



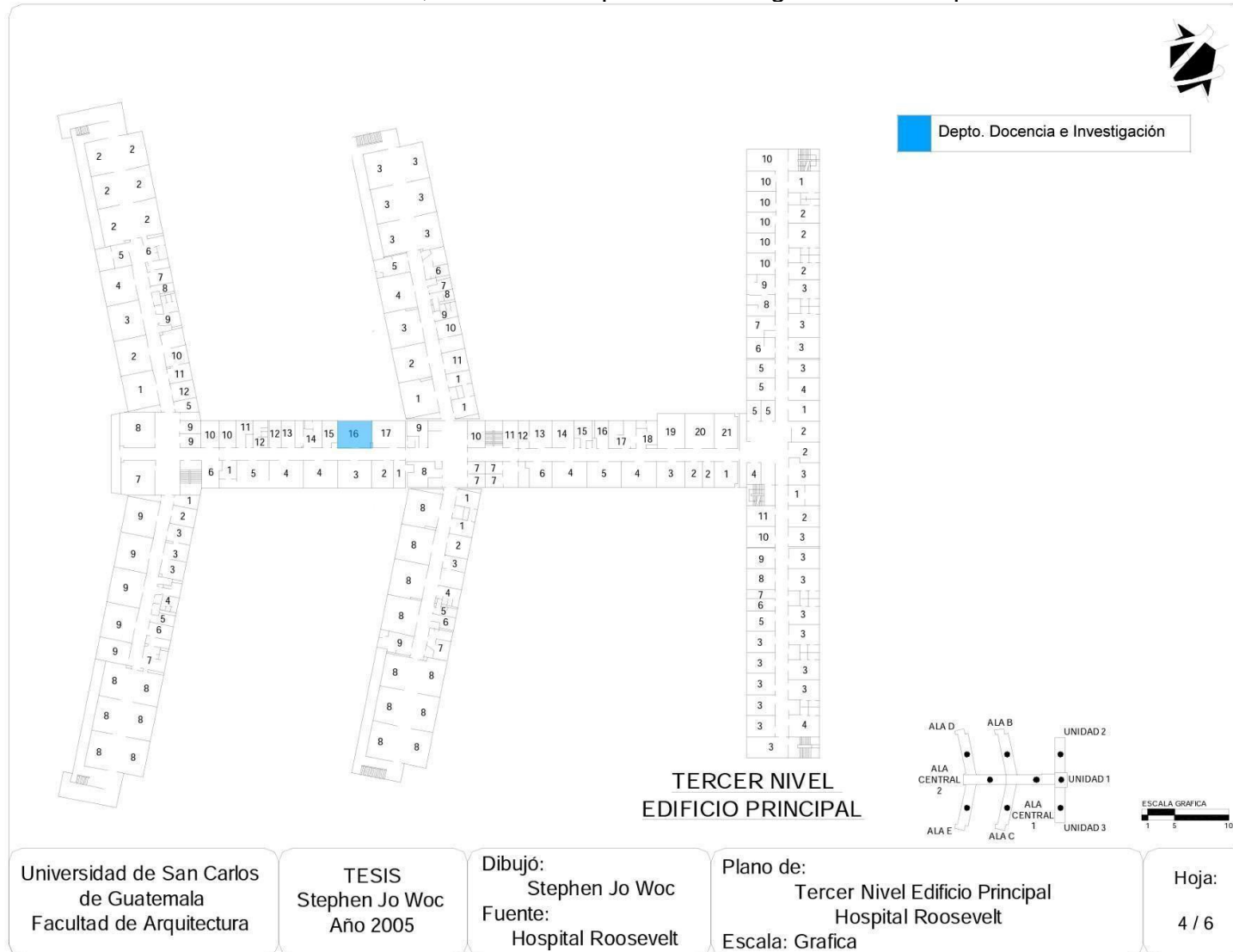
Fuente: Universidad de San Carlos de Guatemala (2005) Ampliación y remodelación de la Consulta Externa de Adultos del Hospital Roosevelt. Guatemala: Departamento de Registro y Estadística.

IMAGEN NO. 3. Plano del Segundo Nivel, Edificio Principal en escala gráfica del Hospital Roosevelt de Guatemala.



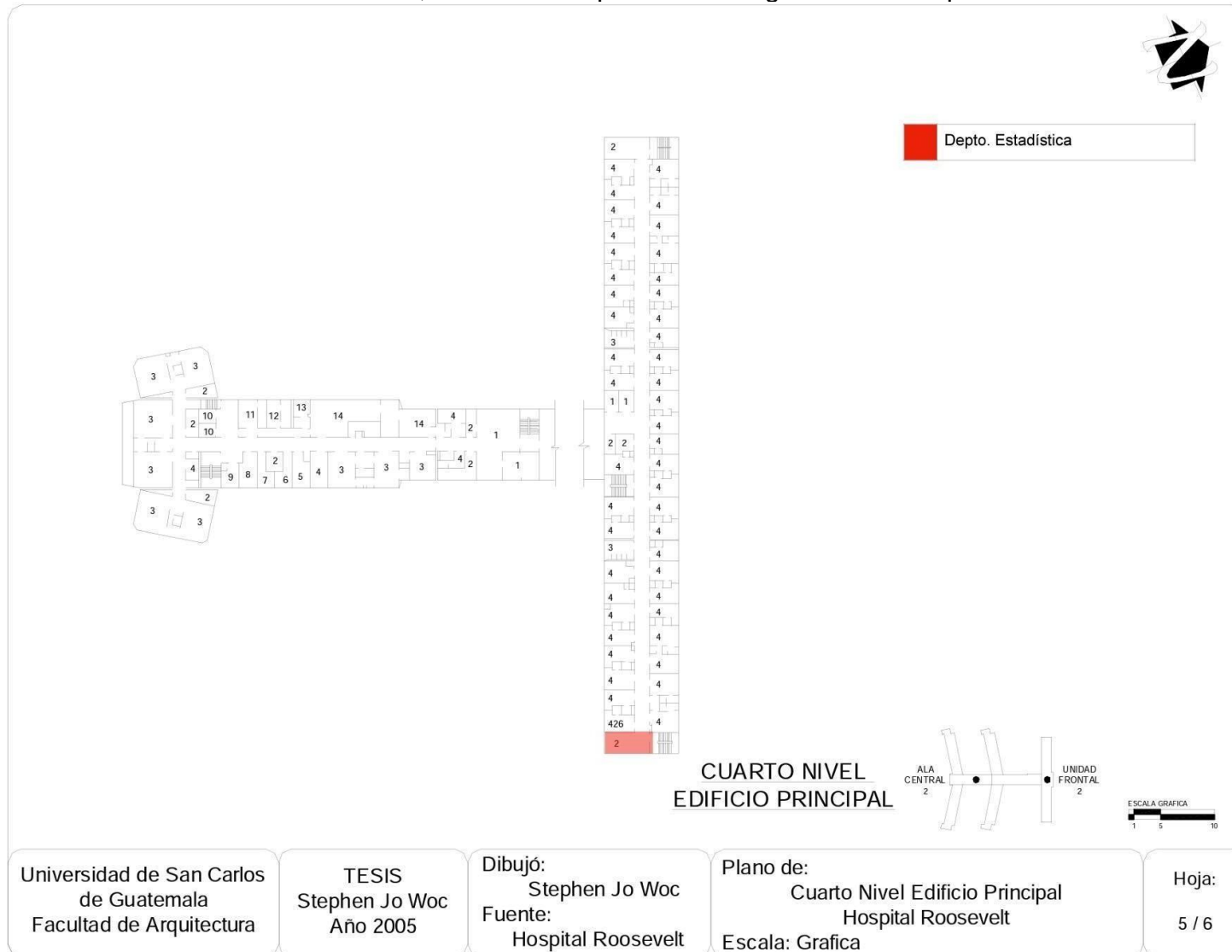
Fuente: Universidad de San Carlos de Guatemala (2005) Ampliación y remodelación de la Consulta Externa de Adultos del Hospital Roosevelt. Guatemala: Departamento de Registro y Estadística. 182 p.

IMAGEN NO. 4. Plano del Tercer Nivel, Edificio Principal en escala gráfica del Hospital Roosevelt de Guatemala.



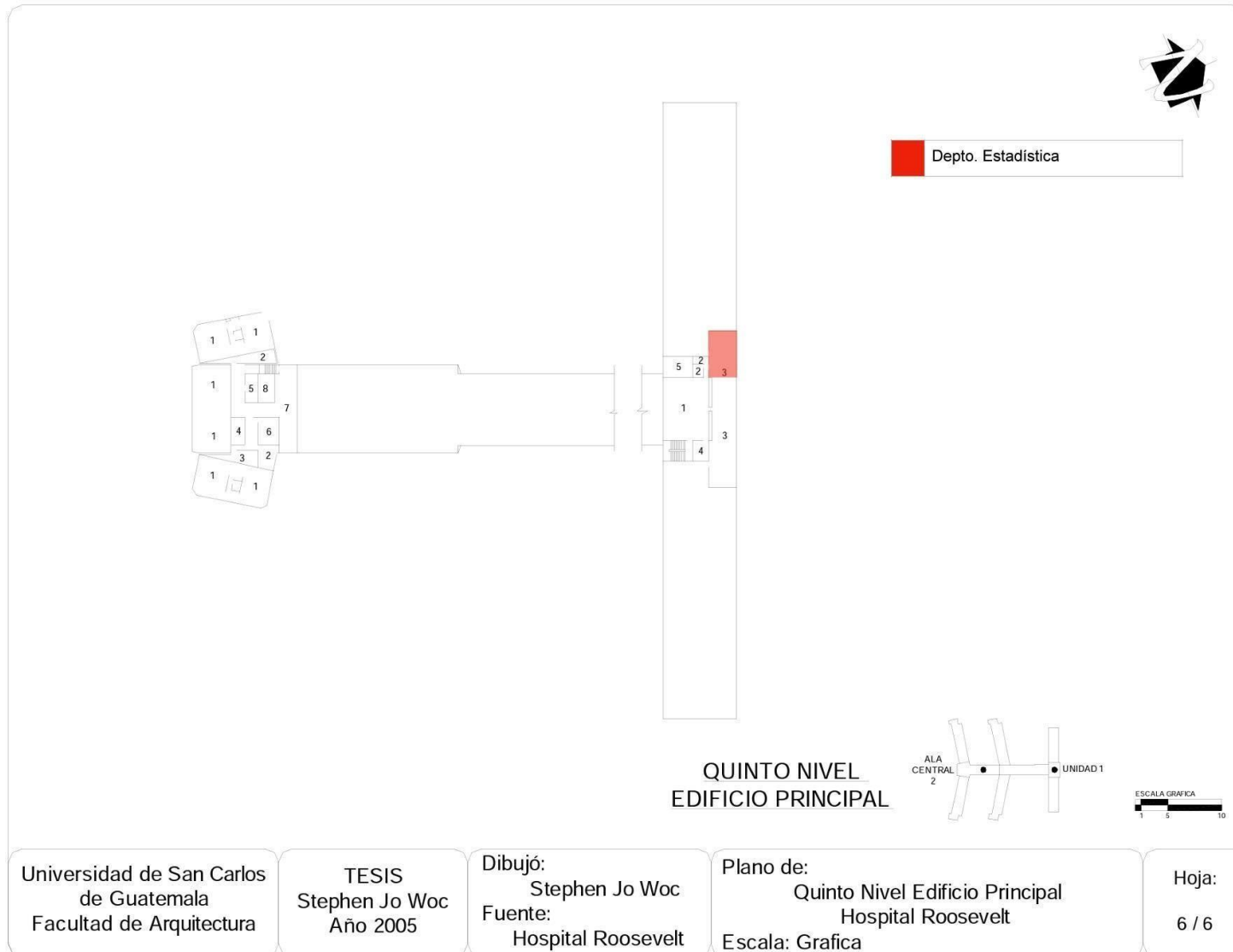
Fuente: Universidad de San Carlos de Guatemala (2005) Ampliación y remodelación de la Consulta Externa de Adultos del Hospital Roosevelt. Guatemala: Departamento de Registro y Estadística. 182 p.

IMAGEN NO. 5. Plano del Cuarto Nivel, Edificio Principal en escala gráfica del Hospital Roosevelt de Guatemala.



Fuente: Universidad de San Carlos de Guatemala (2005) Ampliación y remodelación de la Consulta Externa de Adultos del Hospital Roosevelt. Guatemala: Departamento de Registro y Estadística. 182 p.

IMAGEN NO. 6. Plano del Quinto Nivel, Edificio Principal en escala gráfica del Hospital Roosevelt de Guatemala.



Fuente: Universidad de San Carlos de Guatemala (2005) Ampliación y remodelación de la Consulta Externa de Adultos del Hospital Roosevelt. Guatemala: Departamento de Registro y Estadística. 182 p.

**“CARACTERIZACIÓN DEL USO DE MEDICAMENTOS ANTIRRESORTIVOS Y SU
PREDISPOSICIÓN AL RIESGO DE OSTEONECROSIS MAXILOMANDIBULAR”**

ESTUDIO RETROSPECTIVO EN LA BASE DE DATOS DE PACIENTES ATENDIDOS
EN LA UNIDAD DE REUMATOLOGÍA DEL HOSPITAL ROOSEVELT, DEL AÑO 2015
AL 2019.

El contenido de esta tesis es única y exclusiva responsabilidad del autor:




César Andrés Cotom Toc

FIRMAS DE TESIS

(f) 
César Andrés Cotom Toc
SUSTENTANTE

(f) 
Dra. Claudeth Recinos Martínez
Cirujana Dentista
ASESORA

(f) 
Dr. Bruno Manuel Humberto
Wehncke Azurdia
Cirujano Dentista
ASESOR

(f) 
Dr. Maynor Alberto Herrera Méndez
Médico y Cirujano
ASESOR

Dr. Maynor Alberto Herrera M.
Médico y Cirujano
Colegiado No. 8664

(f) 
Dr. Víctor Hugo Lima Sagastume
Cirujano Dentista
PRIMER REVISOR
COMISIÓN DE TESIS



(f) 
Dr. Ricardo Antonio Sánchez Avila
Cirujano Dentista
SEGUNDO REVISOR
COMISIÓN DE TESIS

IMPRÍMASE


Dr. Oscar Aníbal Taracena Monzón
SECRETARIO CADÉMICO
Facultad de Odontología
Universidad de San Carlos de Guatemala

