

# Osteonecrosis de los maxilares asociada a bifosfonatos. Revisión de la literatura

*Alberto Gómez, Manuel M.<sup>a</sup> Romero, Reyes Jaramillo, Elvira Fernández, Vicente Ríos, Pedro Bullón, Mariano Herrero*



## **Alberto Gómez Menchero**

Alumno del Máster de Periodoncia e Implantología de la Universidad de Sevilla

## **Manuel M.<sup>a</sup> Romero**

Profesor del Máster de Periodoncia e Implantología de la Universidad de Sevilla

## **Reyes Jaramillo Santos**

Alumno del Máster de Periodoncia e Implantología de la Universidad de Sevilla

## **Elvira Fernández Molina**

Alumno del Máster de Periodoncia e Implantología de la Universidad de Sevilla

## **Vicente Ríos Santos**

Director del Máster de Periodoncia e Implantología de la Universidad de Sevilla

## **Pedro Bullón**

Director del Máster de Periodoncia e Implantología de la Universidad de Sevilla

## **Mariano Herrero Climent**

Director del Máster de Periodoncia e Implantología de la Universidad de Sevilla

Máster de Periodoncia e Implantología de la Universidad de Sevilla

## **Correspondencia a:**

Alberto Gómez Menchero  
C/ Dr. Relimpio, 4, 2.º D  
41003 SEVILLA

**Palabras clave:** *bifosfonatos, osteonecrosis, prevención, tratamiento.*

Los bifosfonatos (BFF) son fármacos que inhiben la actividad osteoclástica, reduciendo la reabsorción ósea. Se utilizan en el tratamiento de patologías óseas como las metástasis óseas del cáncer de mama y próstata, la hipercalcemia maligna, el mieloma múltiple, la enfermedad de Paget y la osteoporosis postmenopáusica.

En los últimos años se han documentado numerosos casos de osteonecrosis de los maxilares (ONM) asociada al uso de estos fármacos, especialmente tras intervenciones en el área bucal (extracciones dentales, cirugía bucal...). Este hecho, unido al uso cada vez más frecuente de estos medicamentos, ha hecho saltar las alarmas entre los profesionales de la odontoestomatología, y de la cirugía bucal y maxilofacial, ante la necesidad de conocer a fondo esta complicación, aprender a tratarla y, sobre todo, a prevenirla adecuadamente.

En la presente revisión se analizan las características generales de estos fármacos haciendo hincapié en los últimos datos publicados en torno a la ONM en la literatura médica y odontológica reciente, especialmente todo lo concerniente al tratamiento y la prevención del cuadro, haciendo especial referencia al papel del odontoestomatólogo en la detección precoz y en la prevención del problema.

## INTRODUCCIÓN

El uso clínico de los bifosfonatos (BFF) ha crecido de manera notoria en los últimos años, al irse aumentando progresivamente sus indicaciones en el tratamiento de diverso tipo de patología médica. El hecho de que se utilice, entre otras indicaciones, en el tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica hace que sean cada vez más el número de pacientes que se benefician de sus propiedades farmacológicas.

En el año 2003, Robert Marx<sup>1</sup> notifica 36 casos de osteonecrosis maxilar (ONM), asociada al uso de bifosfonatos (pamidronato o zoledronato) intravenosos. A partir de ahí comienza a sucederse la publicación de distintos casos aislados o series de casos que confirmaban la relación entre ambas circunstancias<sup>2</sup>, a pesar de algún trabajo inicial tratando de contradecirla<sup>3</sup>.

La Academia Americana de Cirujanos Maxilofaciales define la osteonecrosis maxilar inducida por BFF como la asociación de tres circunstancias: que haya exposición de hueso necrótico en el área maxilofacial de al menos 8 semanas de evolución, que se demuestre la existencia de un tratamiento actual o previo con BFF y que no haya historia previa de radiación mandibular.

Su baja incidencia y el hecho de que haya sido descrita recientemente, hace que sea una gran desconocida para la profesión médica y específicamente para los odontoestomatólogos, muy especialmente aquellos que se mueven en la esfera quirúrgica –cirujanos bucales, periodoncistas e implantólogos–, ya que es muy frecuente que el cuadro sea desencadenado por una intervención quirúrgica oral. En el presente trabajo pretendemos revisar, a la luz de la evidencia publicada a través de los datos recogidos de revistas indexadas en la

Fig. 1

Estructura química de un bifosfonato



base de datos de MEDLINE, la ONM desde un punto de vista eminentemente práctico y haciendo énfasis en los aspectos preventivos y terapéuticos del cuadro.

### CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS DE LOS BIFOSFONATOS

El remodelado óseo es un proceso fisiológico que se caracteriza por el equilibrio entre la formación de hueso llevada a cabo por los osteoblastos y la reabsorción del mismo producida por los osteoclastos. Un desequilibrio entre la actividad osteoblástica y la osteoclástica tendrá como resultado unas consecuencias en el tejido óseo, en forma de aumento o disminución de la densidad del mismo<sup>1</sup>.

Los BFF son fármacos análogos de los pirofosfatos inorgánicos con una gran afinidad por zonas donde existe un recambio óseo activo como ocurre en las láminas óseas en crecimiento, tumores óseos, injertos óseos y escáneres de maxilares y mandibular normales. Debido a que se incorporan al esqueleto sin degradarse, son fármacos que persisten en el hueso durante años (el alendronato, hasta 12 años). En cuanto a su acción farmacológica fundamental, se trata de unos potentes inhibidores de la actividad osteoclástica, favoreciendo por tanto el predominio de la aposición y formación ósea<sup>4,6</sup>.

Su **estructura química** revela que todos los BFF contienen dos enlaces de carbón-fosfato compuesto principalmente por un núcleo central P-C-P. La unión de un grupo amino al final de la cadena aumenta la potencia del fármaco (fig. 1), siendo pues la composición química del fármaco la que determina su potencia, y, por tanto, cambios en la estructura de su molécula modificarán sus propiedades fisicoquímicas, biológicas, terapéuticas y toxicológicas<sup>6,7</sup>.

En cuanto a **tipos de BFF** se refiere, el primer BFF usado fue el etidronato, pero debido a una baja potencia y a la tendencia a producir osteomalacia, fue abandonado buscando compuestos más potentes y sin efectos indeseables. Así surgieron los de *segunda generación* (alendronato, pamidronato, ibandronato, tiludronato) y los de *tercera generación* (risedronato, ácido zoledrónico, minodronato).

Podemos distinguir un grupo denominado aminobifosfonatos por contener nitrógeno en su cadena, dentro del cual se incluyen el alendronato, risedronato, ibandronato, pamidronato y el ácido zoledrónico. Hasta la fecha, este grupo es el único relacionado con la producción de la ONM<sup>8,9</sup>. Los aminobifosfonatos presentan dos mecanismos de acción; por un lado la inducción de un análogo de la adhesina trifosfato que induce apoptosis, y por otro la inhibición de la sintetasa farnesil difosfonato, que forma parte de la vía mevalonato de la síntesis del colesterol. Dicha inhibición produce una alteración del transporte intracelular, de la organización esquelética y de la proliferación celular, dando lugar a la inhibición de la función osteoclástica<sup>10</sup>. A estas funciones hay que añadir el he-

cho de que los aminobifosfonatos reducen el reclutamiento de osteoclastos e inducen a los osteoblastos a producir un factor de inhibición osteoclástica<sup>11</sup>. Por último, estos fármacos presentan efectos antitumorales, como la inducción de la apoptosis de células tumorales o la inhibición de la invasión tumoral<sup>12</sup>, así como propiedades antiangiogénicas<sup>13</sup>. En la tabla 1 se ilustran los BFF disponibles en el mercado actualmente.

**Efectos terapéuticos:** los BFF han adquirido una gran relevancia en el tratamiento de múltiples enfermedades como la osteoporosis<sup>14</sup>, la enfermedad de Paget<sup>15</sup> y en casos de hipercalcemia asociada a malignidad<sup>16</sup>. En el caso de pacientes con osteoporosis, los BFF detienen la pérdida ósea e incrementan su densidad, disminuyendo así el riesgo de fractura como consecuencia de la disminución progresiva de masa ósea<sup>17</sup>. También son usados como tratamiento de metástasis óseas de cáncer de mama, pulmón y próstata, así como para reducir la patología ósea asociada a los pacientes con mieloma múltiple, como fracturas esqueléticas, compresión de la espina dorsal, etc.<sup>18-21</sup>.

Los BFF se acumulan durante grandes períodos de tiempo en la matriz mineralizada ósea, al ser resistentes a la lisis hidrolítica, de forma que, dependiendo de la duración del tratamiento y del tipo de BFF prescrito, pueden permanecer en el cuerpo durante años<sup>22</sup>.

El tipo y duración del tratamiento con BFF dependerá de la situación médica del paciente, siendo más común el

**Tabla 1** Bifosfonatos disponibles comercialmente

Nombre genérico	Nombre comercial	Vía de administración
Ácido zoledrónico	Zometa	Intravenosa (IV)
Pamidronato	Aredia	IV
Etidronato	Didronel	IV
Clodronato	Bonefos	IV/oral
Ibandronato	Bondronato o Bonivas	IV/oral
Tiludronato	Skelid	Oral
Risedronato	Actonel	Oral
Alendronato	Fosamax	Oral

uso de los BFF orales en pacientes con osteoporosis, mientras que la vía intravenosa suele reservarse para pacientes con neoplasia que presenten alguna lesión ósea primaria o metástasis óseas.

### OSTEONECROSIS MAXILAR INDUCIDA POR BFF

El **mecanismo etiopatogénico** por el que los BFF producen la ONM no está claro, existiendo controversia en torno al mismo. El remodelado óseo es una función fisiológica que ocurre en el hueso normal, mediante unos elementos denominados «unidades multicelulares de hueso», compuestas por osteoblastos, osteoclastos y vasos sanguíneos. Los BFF se unen al hueso incorporándose a la matriz ósea y, a su vez, los osteoclastos se unen a los BFF durante el remodelado, de manera que el fármaco inhibe la función osteoclástica e induce su muerte celular. También parece que tienen efecto sobre los osteoblastos, disminuyendo su apoptosis y estimulando la secreción de inhibidores del reclutamiento de osteoclastos. Parece igualmente que tendrían algún efecto antiangiogénico, inhibiendo las células endoteliales, disminuyendo su proliferación e induciendo su muerte<sup>5,6</sup>.

Como consecuencia de todo lo anterior, el recambio óseo se ve suprimido, dando como resultado una pequeña remodelación ósea fisiológica. El hueso se vuelve frágil e incapaz de reparar pequeñas microfracturas fisiológicas que se producen en el sistema óseo con la actividad diaria<sup>23</sup>.

Sin embargo, surge la pregunta de por qué afecta a los maxilares y no a otros huesos del cuerpo. Parece ser que los BFF tienen más afinidad por aquellos huesos en los que existe una alta actividad metabólica ósea. En la cavidad oral, los maxilares están sometidos a un constante estrés por las fuerzas masticatorias, produciéndose a diario múltiples microfracturas y daño debido al uso fisiológico del aparato estomatognático; se especula que el paciente en tratamiento con BFF no podría reparar estas microfracturas, creando así el ambiente idóneo para que se establezca la ON. Por otra parte, los maxilares son un nicho ecológico abierto,

donde, en caso de haber un compromiso de la cicatrización y del aporte vascular, existiría un riesgo adicional de necrosis ósea<sup>24</sup>. La ONM estaría pues producida por la compleja interacción de una serie de factores provenientes del metabolismo óseo, traumas locales, infección e hipovascularidad de la zona.

Existen una serie de **factores de riesgo** asociados con la ONM que han sido identificados en recientes estudios clínicos retrospectivos, siendo los más importantes el trauma dentoalveolar previo, la duración del tratamiento con BFF y el tipo de BFF usado<sup>24</sup>. Marx y cols. en 2005<sup>25</sup> presentan una serie de 119 casos en los que encuentran que el 37,8% de los casos ocurrieron tras extracciones dentarias, un 28,6% por periodontitis avanzada, un 25,2% de forma espontánea, un 11,2% tras cirugía periodontal y un 3,4% tras la colocación de implantes dentales. Así pues, en la mayor parte de los casos existía el antecedente de una manipulación por parte de los profesionales de la salud bucodental, siendo importante resaltar el dato de que el 25,2% de los casos ocurriera espontáneamente.

Un factor de riesgo controvertido es el referente al tiempo de duración del tratamiento con BFF antes de que aparezcan los síntomas, existiendo datos muy variables según las series; así, según Migliorati en 2003<sup>26</sup>, la ONM podía aparecer tanto en semanas como en años. Ruggiero y cols. en 2004<sup>27</sup> presentaron una serie de 63 casos en la que la ON asociada a BFF ocurrió entre los 6 y los 48 meses de estar los pacientes en tratamiento con el fármaco. En otra serie de casos se vio que la media en la toma de estos fármacos estaba en 34 meses<sup>28</sup>. A pesar de la diversidad de datos, en un estudio sobre pacientes con mieloma múltiple se observó que la ON aso-

ciada a BFF era tiempo dependiente, existiendo un riesgo significativo a partir de los 12 meses y más aún a partir de los 36 meses<sup>29</sup>. Sin embargo, en el caso de los BFF orales sí que se ha podido comprobar por diversas vías que antes de los 3 años de tratamiento es excepcional la aparición del cuadro, aumentando el riesgo a medida que aumenta el tiempo de exposición al fármaco.

Otro factor importante a tener en cuenta sería el tipo de BFF usado, de manera que hasta la fecha los BFF más potentes, como el pamidronato y especialmente ácido zolendrónico, presentan más riesgo de inducir ONM<sup>30</sup>, aunque también se han descrito casos con BFF orales<sup>25</sup>.

El uso de corticoesteroides en general y de la prednisona en particular aumenta la toxicidad de los BFF, incrementando el riesgo de padecer ONM, así como la severidad del cuadro cuando se instaura. Por último, en cuanto a la región anatómica se refiere, la ONM es más frecuente en la mandíbula en relación con el maxilar, en una proporción 2:1, siendo reseñable el destacar su alta predilección por los torus óseos<sup>24,25,27</sup>.

### CLÍNICA DE LA ONM

La ONM se caracteriza por la exposición de hueso necrótico en los maxilares de más de 8 semanas de evolución, en un paciente que está tomando o ha tomado bifosfonatos, en el que se ha descartado otras causas de necrosis ósea como la radioterapia. Clínicamente pueden distinguirse tres situaciones en la ONM (tabla 2)<sup>24,31</sup>:

**Tipo 1:** Exposición de hueso necrótico en un paciente asintomático y que no presenta ningún signo de inflamación ni infección de los tejidos blandos adyacentes.

**Tabla 2** Clasificación clínica de la osteonecrosis mandibular

Tipo 1	Hueso necrótico expuesto que está asintomático
Tipo 2	Hueso necrótico expuesto asociado a dolor e infección
Tipo 3	Hueso necrótico expuesto asociado a dolor, infección, fractura patológica, fistula extraoral u osteólisis que se extiende hasta el borde inferior de la mandíbula

**Tipo 2:** Exposición de hueso necrótico asociada a dolor y/o algún signo de inflamación o infección secundaria en los tejidos blandos adyacentes.

**Tipo 3:** Exposición de hueso necrótico que se acompaña de dolor, inflamación de tejidos blandos adyacentes o infección secundaria que no se puede resolver con terapia antibiótica ni oral ni intravenosa. Estos pacientes pueden llegar a presentar una fístula cutánea extraoral o una fractura ósea patológica.

### ACTITUD TERAPÉUTICA ANTE UN PACIENTE EN TRATAMIENTO CON BFF

El enfoque terapéutico a la hora de tratar a estos pacientes va a depender del momento en el que se encuentre en su tratamiento con BFF y de la fase clínica en la que se encuentre la necrosis. Vamos a abordar por un lado el aspecto preventivo y por otro el tratamiento propiamente dicho.

### PROFILAXIS DE LA ONM

De la literatura se desprende que la profilaxis es el arma terapéutica más efectiva para hacer frente a la osteonecrosis de los maxilares. Según el momento en el que el paciente se encuentre en su terapia con BFF podemos diferenciar distintos protocolos profilácticos.

### PACIENTE A PUNTO DE INICIAR SU TERAPIA CON BFF

Obviamente en estos casos nuestro objetivo será tratar de prevenir la aparición de la ONM. Aunque existe un porcentaje de pacientes en los que los síntomas aparecen de forma espontánea, en la mayoría de los casos surgen tras una agresión dentoalveolar previa tales como exodoncias, tratamiento periodontal, cirugías bucales... Por tanto, lo más importante es realizar una buena historia clínica para identificar a aquel paciente que vaya a recibir BFF de manera inminente, y tratar de evitar en ellos, en la medida de lo posible, cualquier agresión sobre el hueso dentoalveolar.

Una vez detectados estos pacientes de riesgo, se les recomendará una re-

visión bucodental por su dentista, tratando de detectar posibles focos de infección presentes o potenciales, aconsejándose su eliminación antes de comenzar la terapia con BFF. Aquellos dientes con mal pronóstico periodontal se aconseja igualmente que sean extraídos. Elegiremos siempre la opción de tratamiento más conservadora, como por ejemplo la endodoncia en vez de exodoncia de una raíz, a la vez que se aconseja retrasar el comienzo del tratamiento hasta que toda la salud bucal sea óptima. Si hay que realizar algún tipo de cirugía bucal, se aconseja hacerla 1 mes antes de iniciar la terapia y siempre con profilaxis antibiótica.

Se informará perfectamente al paciente de los riesgos, aconsejándole realizar controles periódicos rutinarios para evitar la evolución de cualquier problema dental que pueda surgir y extremar su higiene oral<sup>24,32</sup>.

### PACIENTE ASINTOMÁTICO EN TRATAMIENTO CON BFF INTRAVENOSOS

En estos casos se debe intentar minimizar al máximo el riesgo de aparición de ONM, para lo cual se recomendarán revisiones periódicas por parte del dentista. Debe igualmente concienciarse al paciente para que consiga unos adecuados hábitos de higiene oral para intentar evitar la aparición de lesiones que pudieran ser susceptibles de un tratamiento agresivo en el futuro. Es fundamental educar al paciente para que se ponga en contacto con su odontostomatólogo de referencia ante la sospecha de presentar algún síntoma o signo de ONM<sup>24,31</sup>.

Las siguientes recomendaciones son aconsejables para el profesional en este tipo de pacientes:

- Detectar y tratar si se precisa la caries dental y la enfermedad periodontal en estadios precoces orales intentando evitar cualquier procedimiento quirúrgico posterior.
- En un diente no restaurable es preferible extraer la corona y realizar el tratamiento de conductos de las raíces remanentes<sup>33</sup>.
- Se debe posponer cualquier procedimiento quirúrgico que no

sea urgente, como por ejemplo la colocación de implantes dentales.

- Las extracciones dentales deben evitarse, aunque en el caso de que sea absolutamente necesario se deberán tomar las siguientes medidas<sup>32</sup>:
  - Realizar la exodoncia lo menos traumática posible.
  - Administrar amoxicilina/ácido clavulánico (875/125 mg 3 veces al día) vía oral o clindamicina (300 mg/3-4 veces al día) 2 días antes de la exodoncia y durante los 10 días posteriores.
  - Realizar enjuagues bucales con clorhexidina al 0,12% 2 veces al día durante 15 días.
  - Control de la evolución del proceso de cicatrización.

### PACIENTE ASINTOMÁTICO EN TRATAMIENTO CON BFF ORALES

Aunque los pacientes en tratamiento con BFF orales presentan menor riesgo de padecer ONM que los pacientes que lo reciben de manera intravenosa, el riesgo realmente existe, siendo de hasta un 10% de los casos de ONM en algunas series<sup>24,25,27,34</sup>. Por tanto, en estos pacientes actuaremos de manera semejante al grupo anterior, insistiendo en la importancia de una buena higiene oral, y en las visitas periódicas al dentista, tratando de conseguir un diagnóstico precoz de la ONM, si esta llegara a producirse<sup>24,31,32</sup>.

Aunque los datos existentes no reflejan un gran riesgo, y no está contraindicado realizar un procedimiento quirúrgico, sí se debe informar a los pacientes de los posibles riesgos de compromiso de la cicatrización y de ONM que conllevaría la realización de un acto quirúrgico<sup>31,32</sup>.

Es más que probable que la incidencia de la ONM vaya asociada al tiempo de exposición a dicho fármaco y a la dosis, si bien creemos que son necesarios más estudios y futuras investigaciones para poder contrastar este y otros datos relacionados con la terapia mediante BFF orales<sup>24</sup>.

Últimamente se le está concediendo gran importancia al tiempo de du-

ración de la terapia con BFF orales, de manera que un tratamiento de más de 3 años de duración estaría asociado a un riesgo progresivamente mayor. Los casos que han estado más de 6 años en contacto con el fármaco vía oral son los más graves descritos. En relación con esto existe una prueba de laboratorio que puede ser muy útil para evaluar el riesgo de padecer ONM en un paciente en tratamiento con BFF orales: la determinación del marcador de turnover óseo CTX sérico<sup>35,36</sup>.

La prueba sérica del telopéptido C-terminal (CTX) es un índice bastante fiable del remodelado óseo. Durante la reabsorción ósea llevada a cabo por los osteoclastos se libera el telopéptico C (CTX), que es un pequeño fragmento peptídico –carboxi terminal–, de los enlaces cruzados piridolínicos que se encuentran en el colágeno óseo tipo I. Al liberarse durante la degradación ósea, puede detectarse en sangre y en orina, por donde se excreta. La CTX consiste en la medición de dicho péptido en sangre, de manera que la cantidad presente es proporcional al nivel de reabsorción osteoclástica que exista. Valores inferiores a 100 pg/ml se asocian a un alto riesgo de ONM, mientras que valores entre 100 y 150 pg/ml se asociarían a un riesgo moderado y los valores mayores de 150 pg/ml se asociarían a un riesgo mínimo o nulo de ONM. En un paciente que no esté en tratamiento con BFF se considera un valor cuando el CTX está en torno a los 300 pg/ml, siendo muy común la cifra entre 400-550 pg/ml. Valores más bajos representan cierto grado de supresión en el recambio óseo<sup>35-38</sup>.

La prueba del telopéptico C-terminal (CTX) está considerada como de elevada sensibilidad para evaluar el nivel de recambio óseo y por tanto sería un predictor fiable del riesgo de ONM. Disponemos, por tanto, de un arma importante que puede ayudar a los clínicos en la toma de decisiones a la hora de planificar un tratamiento de cirugía bucal en pacientes en tratamiento con BFF orales.

#### ACTITUD PREVENTIVA

De todo lo anterior podemos concluir que la mejor manera de enfocar el pro-

blema es el de adoptar una actitud preventiva. Ya que en muchos casos el desencadenante del proceso es la manipulación de un profesional de la salud bucodental, nuestro objetivo será detectar precozmente al paciente con riesgo de padecer ONM asociada a bifosfonatos. Por ello se debe incluir específicamente en la historia clínica la pregunta sobre la ingesta actual del fármaco o el antecedente de su toma. Con este fin, hay autores que proponen realizar un breve cuestionario para identificar al paciente de riesgo y tratar de detectar precozmente cualquier síntoma en relación con el uso de BFF (tabla 3)<sup>28</sup>.

#### ACTITUD ANTE UN PACIENTE CON ENFERMEDAD PERIODONTAL

Entre los factores involucrados en la aparición de la ONM asociada a BFF se encuentra la higiene oral deficiente, por lo que será una prioridad el involucrar al paciente en la consecución de una buena salud oral, mediante controles periódicos y técnicas de mantenimiento.

Si un paciente va a comenzar un tratamiento con BFF realizaremos una profilaxis previa y, si fuese necesario, un tratamiento periodontal, ya que el conseguir la salud de los tejidos periodontales debe ser un objetivo prioritario. En el caso de que existiera un diente con un soporte reducido que no va a poder ser mantenido en unas condiciones estables mientras dure el tratamiento con BFF, la opción de tratamiento será la exodoncia<sup>41</sup>.

#### ACTITUD ANTE UN PACIENTE QUE DEMANDE LA COLOCACIÓN DE IMPLANTES

Ante un paciente en tratamiento con BFF intravenosos se debe evitar cual-

quier tipo de cirugía, por lo que el tratamiento con implantes deberá posponerse y sustituirse por alternativas no agresivas.

Ante un paciente que esté en tratamiento con BFF orales –normalmente como parte del tratamiento contra la osteoporosis– conviene ser cautos. En principio no está contraindicada su colocación, aunque se debe advertir a los pacientes de los posibles riesgos que la intervención conlleva. Muchos profesionales aconsejan interrumpir la terapia con BFF unos meses para así poder realizar determinados tratamientos, pero atendiendo a la fisiología del hueso y a la farmacocinética de los BFF, no puede asegurarse que esa medida sea efectiva, ya que la gran afinidad que un BFF tiene por el hueso hace que perdure durante años en el organismo<sup>31</sup>. Por tanto, si el paciente demanda el tratamiento con implantes debe ser informado de los riesgos y del compromiso de la cicatrización que existe, debiendo firmar un consentimiento informado que haga referencia expresa al hecho.

#### TRATAMIENTO DE LA ONM

Por un lado aplicaremos los mismos criterios comentados para el caso de pacientes sin ONM en cuanto a las medidas preventivas de control de placa, caries y enfermedad periodontal. Una vez diagnosticada clínicamente con los parámetros citados anteriormente, se le realizará una ortopantomografía y un dentascan® para valorar la extensión de las lesiones, así como un cultivo y un antibiograma del hueso expuesto. Si además se tiene sospecha de la presencia de metástasis óseas, estaría indica-

**Tabla 3** Encuesta a realizar durante la anamnesis del paciente

Pregunta	Sí	No
¿Ha estado o está tomando una medicación que recibe el nombre de bifosfonato [p. ej., ácido zoledrónico [Zometa®] o pamidronato [Aredia®]]?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
¿Ha notado algún problema en la boca o en los maxilares?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
¿Ha tenido dolor en los maxilares o en los dientes?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
¿Ha notado mal olor, inflamación o supuración en la boca?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

da la realización de una biopsia de tejidos duros<sup>24</sup>.

### PACIENTE CON ONM ESTABLECIDA

El objetivo del tratamiento en este grupo debe ir encaminado al control del dolor y de la infección de los tejidos, y al control de la progresión de la necrosis ósea. Podemos distinguir dos situaciones:

#### Lesiones pequeñas de ONM

En estos casos el tratamiento deberá ser siempre conservador puesto que el desbridamiento quirúrgico del hueso necrótico es en muchas ocasiones contraproducente al aumentar la zona necrótica tras el curetaje. Por ello, la tendencia actual es el tratar de retrasar dicho tratamiento lo máximo posible, intentando opciones más conservadoras<sup>24,25,27</sup>. Así, se prescribirá un antibiótico de amplio espectro como la asociación amoxicilina/ácido clavulánico 875/125 mg o clindamicina 300 mg cada 8 horas. Si se tiene el resultado del antibiograma se prescribirá el fármaco recomendado. Se usarán enjuagues de clorhexidina al 0,12% una vez cada 12 horas durante un mes, siendo irrigada la lesión con el mismo producto por parte de un profesional, una vez cada 3 días<sup>32</sup>.

Si con el tratamiento anterior el paciente mejorase se continuaría con el tratamiento a base de clorhexidina (en-

juagues e irrigación) durante 1 mes más. Si no mejorase, se mantendría el mismo tratamiento antibiótico y anti-séptico 1 mes más y si tras este período persisten las lesiones se optaría por el siguiente tratamiento más agresivo<sup>32</sup>.

#### Lesiones amplias o lesiones refractarias al tratamiento conservador

Se realizará un tratamiento quirúrgico tendente a eliminar la zona de hueso necrótico, pero siempre de manera muy cuidadosa y con cobertura antibiótica. Los sequestrados óseos deben eliminarse sin comprometer la exposición de hueso sano<sup>39</sup>. Se aconseja también extraer los dientes involucrados en la zona de hueso expuesto<sup>31</sup>. En esta línea se expresa la Academia Americana de Cirujanos Orales (AAOMS), la cual aconseja el uso de una serie de categorías clínicas (v. tabla 2) para, en base a ellas, proponer un protocolo o estrategia terapéutica a seguir, que es descrita en la tabla 4<sup>31</sup>.

Se han ensayado otra serie de opciones terapéuticas como el tratamiento con oxígeno hiperbárico, sin que se hayan obtenido resultados positivos<sup>25,27,40</sup>.

### INTERRUPCIÓN DE LA TERAPIA CON BFF

Los BFF intravenosos juegan un papel muy importante en el tratamiento de

los pacientes oncológicos en cuanto al control del dolor y la reducción en la incidencia de fracturas se refiere. Ante la aparición de ONM en estos pacientes, la interrupción del tratamiento a corto plazo no produce beneficio alguno, si bien a largo plazo, siempre y cuando las condiciones sistémicas lo permitan, sí se observarían algunos beneficios en la reducción de las localizaciones de la ONM, mejorando los síntomas y previniéndose la aparición de nuevos focos. Lógicamente, para tomar la decisión de interrumpir el tratamiento con BFF se deberá valorar la relación riesgo-beneficio, y será el equipo médico del paciente el que deba decidirlo<sup>31</sup>.

Por el contrario, en la ONM inducida por los BFF orales, sí que parece que estaría indicada la eliminación del fármaco durante 6 meses, al comprobarse la mejora o desaparición de los síntomas con esta medida. En un estudio reciente de Marx, los valores de CTX aumentaron un total de 155,3 pg/ml a los 6 meses con una media de 25,6 pg/ml al mes. Este dato obtenido con los BFF orales contrasta con los resultados obtenidos en la terapia con BFF intravenosos, donde no se observó ninguna mejoría al interrumpirla. Si las condiciones sistémicas de la patología de base lo permiten, se deberá consultar con el especialista y con el paciente e interrumpir el tratamiento<sup>31</sup>.

**Tabla 4** Tratamiento de la osteonecrosis mandibular

ESTADIOS DE LA ONM*	TRATAMIENTO
Paciente de riesgo: No existe exposición de hueso necrótico pero el paciente está en tratamiento con BFF orales o IV	No está indicado el tratamiento Educación del paciente
Tipo 1: Exposición de hueso necrótico asintomático	Enjuagues con colutorios antimicrobianos Seguimiento clínico Educación del paciente y revisar las indicaciones por las que el paciente está en tratamiento con BFF
Tipo 2: Exposición de hueso necrótico con dolor y eritema en la zona de exposición con o sin drenaje purulento	Tratamiento con antibiótico de amplio espectro: penicilina, clindamicina o la primera generación de fluoroquinolonas Colutorios orales antimicrobiano. Control del dolor Desbridamiento quirúrgico superficial que involucre sólo a tejidos blandos
Tipo 3: Exposición de hueso necrótico con dolor e infección y uno o más de los siguientes signos: fractura mandibular patológica, fístula extraoral u osteólisis que se extiende hasta el borde inferior de la mandíbula	Colutorios antimicrobianos Tratamiento antibiótico y control del dolor Desbridamiento quirúrgico/resección para paliar el dolor y la infección a largo plazo

\*Exposición de hueso necrótico en los maxilares que no desaparece a las 8-12 semanas en un paciente que está en tratamiento con BFF y que no ha recibido radioterapia en los maxilares.

Es de reseñar que los valores de CTX obtenidos en pacientes en tratamiento con prednisona y metotrexate por otro motivo, muestran que estos pacientes presentan una mayor supre-

sión del recambio óseo que si tomaran sólo los BFF, así como una mejoría más –aunque más lenta– en el caso de que se decida suspender el tratamiento con BFF orales. La prednisona y el meto-

trexate no producen ONM por sí mismos, pero un tratamiento coadyuvante con BFF orales puede hacer que la ONM ocurra antes, y que sea más severa.

## BIBLIOGRAFÍA

- Marx RE. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. *J Oral Maxillofac Surg* 2003; 61: 1115-7.
- Estefanía R, Ponte N, Aguirre JM. Bisphosphonates and Oral Pathology II. Osteonecrosis of the jaws: Review of the literature before 2005. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2006; 11: 456-61.
- Tarasoff P and Csermak K. Avascular necrosis of the jaws: risk factors in metastatic cancer patients] *Oral Maxillofac Surg* 2003; 61: 1238-39.
- Rodan GA, Reszka AA. Bisphosphonate mechanism of action. *Curr Mol Med* 2002; 2: 571-7
- Rogers MJ, Watts DJ, Russell RG. Overview of bisphosphonates. *Cancer* 1997;80:1652-60
- Fleisch H. Development of bisphosphonates. *Breast Cancer Res* 2002; 4: 30-4.
- Green J. Bisphosphonate: Preclinical review. *Oncologist* 2004; 9: 3-13
- Hewit C, Farah CS. Bisphosphonate-related Osteonecrosis of the jaw: a comprehensive review. *J Oral Pathol Med* 2007; 36: 319-28
- Benford HL, Frith JC, Auriola S, Monkkonen J, Rogers MJ. Farnesol and geranylgermiol prevent activation of caspases by aminobisphosphonates: Biochemical evidence for two distinct pharmacological classes of bisphosphonate drugs. *Mol Pharmacol* 1999; 56: 131-40.
- Hughes DE, MacDonald BR, Russell RG, Gowen M. Inhibition of osteoclast-like cell formation by bisphosphonates in long-term cultures of human bone marrow. *J Clin Invest.* 1989; 83:1930-5.
- Reinholz GG, Getz B, Pederson L, et al. Bisphosphonates directly regulate cell proliferation, differentiation, and gene expression in human osteoblasts. *Cancer Res* 2000; 60: 6001-7.
- Santini D, Vespasiani Gentilucci U, Vincenzi B, Picardi A, Vasaturo F, La Cesa A, et al. The antineoplastic role of bisphosphonates: from basic research to clinical evidence. *Ann Oncol.* 2003; 14: 1468-76.
- Wood J, Bonjean K, Ruetz S, Bellahce'ne A, Devy L, Foidart JM, et al. Novel antiangiogenic effects of the bisphosphonate compound zoledronic acid. *J Pharmacol Exp Ther.* 2002; 302: 1055-61.
- Saag KG. Glucocorticoid-induced osteoporosis. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2003; 32:135-57.
- Selby PL, Davie MW, Ralston SH, Stone MD. Guidelines on the management of Paget's disease of bone. *Bone* 2002; 31: 366-73.
- Berenson JR, Lichtenstein A, Porter L, Dimopoulos MA, Bordoni R, George S et al. Efficacy of pamidronate in reducing skeletal events in patients with advanced multiple myeloma. *N Engl J Med* 1996; 334: 488-93.
- Watts NB. Treatment of osteoporosis with bisphosphonates. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1998; 27: 419-39.
- Licata AA. Discovery, clinical development, and therapeutic uses of bisphosphonates. *Ann Pharmacother* 2005; 39: 668-77
- Coleman RE. Future directions in the treatment and prevention of bone metastases. *Am J Clin Oncol* 2002; 25:32-8
- Ashcroft AJ, Davies FE, Morgan GJ. Aetiology of bone disease and the role of bisphosphonates in multiple myeloma. *Lancet Oncol* 2003; 4: 284-92
- Hillner BE, Ingle JN, Berenson JR, Janjan NA, Albain KS, Lipton A, et al. American Society of Clinical Oncology Guideline on the role of bisphosphonates in breast cancer. *J Clin Oncol* 2000; 18: 1378-91.
- Ott SM. Long-term safety of bisphosphonates. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 1897-9
- Whyte MP, Wenkert D, Clements KL, McAlister WH, Mumm S. Bisphosphonate-induced osteoporosis. *N Engl J Med* 2003; 349: 457-63.
- Ruggiero SL. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: background and guidelines for diagnosis, staging and management. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2006; 102: 433-41.
- Marx R, Sawatari Y, Fortin M, Broumand V. Bisphosphonate-induced exposed bone (osteonecrosis/osteopetrosis) of the jaws: Risk factors, recognition, prevention and treatment. *J Oral Maxillofac Surg* 2005; 63: 1567-75.
- Migliorati CA. Bisphosphonates and oral cavity avascular necrosis. *J Clin Oncol* 2003; 21: 4253-4
- Ruggiero S, Mehrotra B, Rosenberg T, Engroff S. Osteonecrosis of the jaws associated with the use of bisphosphonates: a review of 63 cases. *J Oral Maxillofac Surg* 2004; 62: 527-34.
- Melo MD, Obeid G. Osteonecrosis of the jaws in patients with a history of receiving bisphosphonate therapy: strategies for prevention and early recognition. *J Am Dent Assoc.* 2005; 12: 1675-81.
- Ponte Fernandez N, Estefanía Fresco R, Aguirre Urizar JM. Bifosfonatos y patología oral I. Aspectos generales y preventivos *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2006; 11: 396-400.
- Durie B.G.M, Katz M and Crowley J. Osteonecrosis of the jaw and bisphosphonates, *N Engl J Med* 2005; 353: 99-102.
- American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons Position Paper on Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws. *J Oral Maxillofac Surg* 2007; 65: 369-376.
- Bagán J, Blade J, Cozar JM, Constela M, García Sanz R, Gómez Veiga F, Lahuerta JJ, Lluch A, Massuti B, Morote J, San Miguel JF, Solsona E. Recommendations for the prevention, diagnosis, and treatment of osteonecrosis of the jaw (ONJ) in cancer patients treated with bisphosphonates. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2007; 12:336-40.
- American Association of Endodontists: Position Statement: Endodontic implications of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws. Disponible en: <http://www.aae.org/dentalpro/guidelines.htm>. Desde Agosto 14, 2006
- Hellstein J.W. Osteonecrosis warning Cancer drugs preclude some dental procedures, *Am Dent Assoc News* 2005; 16: 12
- Garnero P, Delmas PD. Biochemical markers of bone turnover: Applications for osteoporosis. *Endocrinol Metab Clin North Am*1998 27:303, 1998
- Rosen HN, Moses AC, Garber J, et al. Utility of biochemical markers of bone turnover in the follow-up of patients treated with bisphosphonates. *Calcif Tissue Int* 1998; 63:363
- Rosen HN, Moses AC, Garber J, et al. Serum CTX. A new marker of bone resorption that shows treatment effect more often than other markers because of low coefficient of variability and large changes with bisphosphonate therapy. *Calcif Tissue Int* 2000; 66:100
- Marx RB, Cillo JE, Ulloa JJ. Oral bisphosphonate-induced osteonecrosis: risk factors, prediction of risk using serum CTX testing, prevention, and treatment. *J Oral Maxillofac Surg* 2007; 65:2397-2410.
- Kademani D, Koka S, Lacy MQ, et al: Primary surgical therapy for osteonecrosis of the jaw secondary to bisphosphonate therapy. *Mayo Clin Proc* 2006; 81: 1100
- Chhoeu AH, Siegel D, Landesberg R, et al: A case series of hyperbaric oxygen treatment for non-radiation induced osteonecrosis of the jaw. *J Oral Maxillofac Surg* 2006; 64: 80.
- Ficarra G, Beninati F, Rubino I, Vannucchi A, Longo G, Tonelli P and Pini Prato G. Osteonecrosis of the jaws in periodontal patients with history of Bisphosphonates treatment. *J Clin Periodontol* 2005; 32: 1123-28.