

# Osteonecrosis de los maxilares inducida por bisfosfonatos

JENAIR DEL VALLE YÉPEZ GUILLÉN\* • NORMA MARTÍNEZ DE PÁEZ\*\*

ESTELA GOTTBORG DE NOGUERA\*\*

\*Odontólogo. Laboratorio Integrado de Biología Molecular y Celular. \*\*Cátedra de Cirugía Oral. Facultad de Odontología. Universidad de los Andes. Mérida-Venezuela. E-mail: jenayegui@gmail.com

## RESUMEN

Por efectos de la edad y alteraciones en las condiciones sistémicas del individuo, muchos pacientes pueden desarrollar patologías óseas que debilitan los huesos. Como paliativo a dichas manifestaciones, la industria farmacéutica ha desarrollado un nuevo grupo de medicamentos denominados bisfosfonatos, los cuales inhiben la actividad osteoclástica en el tejido óseo, siendo utilizados en el tratamiento del cáncer, hipercalcemia asociada a neoplasias y enfermedades óseas debilitantes como osteoporosis y enfermedad de Paget. Recientemente, numerosas investigaciones han reportado el desarrollo de osteonecrosis de los maxilares en pacientes que reciben este tipo de terapia, en particular la administrada por vía endovenosa (zoledronato, pamidronato) y casos eventuales con alendronatos por vía oral. La osteonecrosis de los maxilares constituye una lesión necrótica ósea avascular, de etiología multifactorial, que amerita un diagnóstico, prevención y tratamiento precoz, con análisis de todos los factores de riesgo intervinientes; en tal sentido, el presente trabajo tiene como finalidad revisar los aspectos relacionados con el diagnóstico, prevención y tratamiento de la osteonecrosis maxilar inducida por bisfosfonatos, puesto que los pacientes que reciben esta terapia presentan mayor riesgo de desarrollar osteonecrosis maxilar, y dada su gravedad, tanto pacientes como profesionales deben ser conscientes del riesgo de aparición de este efecto.

**Palabras clave:** osteonecrosis de los maxilares, bisfosfonatos.

## BISPHOSPHONATE-INDUCED OSTEONECROSIS OF THE JAWS

**ABSTRACT**

Because of age and changes of individual systemic conditions, many patients may develop bone diseases that weaken bones. As a palliative to these manifestations, the pharmaceutical industry has developed a new group of drugs named bisphosphonates, which inhibit the osteoclastic activity in bone tissue and are used in the treatment of cancer, hypercalcemia related to cancer and debilitating diseases such as osteoporosis and Paget's disease. Recent studies have reported the development of osteonecrosis of the jaws in patients under these therapy, especially those administered intravenously (zoledronate, pamidronate), and many cases with orally alendronate. Osteonecrosis of the jaws is defined as bone avascular necrosis of multifactorial etiology, which demands diagnosis, prevention and early treatment, with the analysis of all risk factors involved. This paper aimed to review aspects related to diagnosis, prevention and treatment of bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws, because patients receiving this therapy have a higher risk of developing osteonecrosis of the jaws and given its seriousness, both patients and professionals should be aware of the risk of this effect.

**Key words:** Osteonecrosis of the jaws, bisphosphonates.

**Introducción**

El remodelado óseo constituye un proceso biológico complejo, que ocurre durante toda la vida, pero sólo hasta la tercera década el balance es positivo. Es precisamente en la treintena cuando existe la máxima masa ósea, que se mantiene con pequeñas variaciones hasta los 50 años; a partir de aquí, existe un predominio de la reabsorción y la masa ósea empieza a disminuir (1).

Tanto por efectos de la edad, como por alteraciones en las condiciones sistémicas del individuo (alteraciones hormonales, genéticas, vasculares, nutricionales, neoplasias, entre otras), muchos pacientes pueden desarrollar patologías óseas que debilitan los huesos (osteoporosis, osteogénesis imperfecta, enfermedad de Paget, mieloma múltiple, osteopetrosis, metástasis ósea, entre otras). El hueso, así debilitado, puede fracturarse o lesionarse incluso ante presiones mínimas. En función de detener y curar dichas manifestaciones patológicas, los laboratorios farmacéuticos han diseñado un grupo de medicamentos llamados bisfosfonatos, cuyo uso comenzó de forma

industrial en la década de 1960, cuando fueron sintetizados por químicos alemanes (2).

A pesar de las ventajas que se han obtenido con dichos medicamentos, estudios recientes (3, 4, 5) han reportado la aparición de osteonecrosis (muerte ósea) de los maxilares en pacientes que reciben terapia con bisfosfonatos. De allí que se considere la osteonecrosis de los maxilares, como una patología ósea de etiología multifactorial que amerita un diagnóstico, prevención y tratamiento precoz, con análisis de todos los factores de riesgo que intervienen en su aparición y evolución. La presente investigación documental pretende realizar una revisión conceptual y científica sobre los aspectos relacionados con el diagnóstico, prevención y tratamiento de la Osteonecrosis Maxilar inducida por Bisfosfonatos (ONB).

**Bisfosfonatos**

## • DEFINICIÓN

Barrios y col. (6) definen los bisfosfonatos como compuestos químicamente simples, que se asemejan a la estructura de los pirofosfatos naturales (po-

lifosfatos naturales que se unen a los cristales de hidroxapatita del hueso y son degradados por las fosfatasas alcalinas). A diferencia de los pirofosfatos (P-O-P), los bisfosfonatos se caracterizan por la presencia de dos átomos de fósforo (ácido fosfórico) unidos a un átomo de carbono (P-C-P); esto les confiere resistencia a la hidrólisis enzimática y les permite unirse fuertemente a la hidroxapatita de la matriz mineralizada, permanecer por tiempo prolongado en el esqueleto, y ejercer su actividad antirreabsortiva (7,2).

En función de la modificación de la estructura química de estos compuestos, han ido surgiendo nuevas generaciones de bisfosfonatos (Tabla 1), siendo la generación de bisfosfonatos nitrogenados (pamidronato, alendronato, risedronato, ibandronato, zoledronato) 10.000 veces más potente en su efecto inhibitorio de la resorción ósea, con escasos efectos sobre la mineralización.

**Tabla 1.** Bisfosfonatos de uso clínico

Modificación química	Nombre genérico	Nombre comercial	Vía de administración
Primera generación	Etidronato	Didronel®	Oral
	Clodronato	Bonefos®, Ostac®	Intravenosa
Segunda generación (grupo amino terminal)	Tiludronato	Skelid®	Oral
	Pamidronato	Aredia®	Intravenosa
	Alendronato	Fosamax®	Oral
Tercera y cuarta generación (lado de cadena cíclica)	Risedronato	Actonel®	Oral
	Ibandronato	Boniva®	Oral
	Zoledronato	Zometa®	Intravenosa

Fuente: Modificado de González (7); Hupp y col. (16); AAE (8).

• USOS Y VENTAJAS

La Asociación Americana de Endodoncistas (AAE) (8) señala que cada año más de 30 millones de norteamericanos toman bisfosfonatos, mayormente utilizados en el tratamiento del cáncer y enfermedades óseas debilitantes como la osteoporosis y la enfermedad de Paget. Los bisfosfonatos también se han usado en cuatro condiciones en la infancia: Osteoporosis localizada o generalizada, enferme-

dad metabólica ósea, calcificaciones de tejidos blandos, estados hipercalcémicos (6).

Cuevas y col. (9) y Aapro y col. (10) refieren el uso de estos compuestos químicos en el tratamiento y prevención de la osteoporosis post-menopáusica, la inducida por corticoides y en la hipercalcemia asociada a neoplasias; así mismo, están indicados en el tratamiento de las lesiones osteolíticas y del dolor provocado por las mismas. En hematología, son usados en el tratamiento de los pacientes con mieloma múltiple que presentan lesiones osteolíticas y osteoporosis. Los bisfosfonatos más utilizados en estos pacientes son el pamidronato (90 mg, cada 3 ó 4 semanas) y el ácido zoledrónico (4 mg, cada 3 ó 4 semanas), ambos administrados por vía endovenosa.

Tau (11) reporta el empleo de bisfosfonatos en la osteogénesis imperfecta desde 1987, ensayado por primera vez por Devogelaer (citado por Tau) (11). Sus principales beneficios en esta patología, son la disminución del dolor, disminución en la incidencia de fracturas y mejor movilidad corporal.

• MECANISMO DE ACCIÓN

Los bisfosfonatos inhiben la actividad osteoclástica en el tejido óseo. Cuando comienza el proceso de reabsorción del hueso que está impregnado de bisfosfonato, éste es liberado y captado por el osteoclasto, deteriorando su capacidad de formar el borde en cepillo, de adherirse a la superficie del hueso y de producir los protones y enzimas lisosómicas necesarios para continuar la resorción ósea. Algunos bisfosfonatos interfieren con la activación y diferenciación de células precursoras osteoclásticas en osteoclastos maduros, con la quimiotaxis y su adherencia al hueso, culminando con la reducción del número de osteoclastos, al inducir la apoptosis (muerte celular programada) de estas células, por lo que tienen potencial antitumoral (7,2).

Los bisfosfonatos también pueden actuar indirectamente, estimulando la formación de precursores de los osteoblastos, incrementando su número, diferenciación y permitiendo que estas células liberen sustancias que inhiban a los osteoclastos (7). Ciertos bisfosfonatos, fundamentalmente el ácido zoledrónico, muestran un efecto inhibitorio de la proliferación celular tumoral y de la angiogénesis; todo lo cual pue-

de contribuir a la inhibición de la resorción ósea y llevar a un incremento de la masa ósea (9).

Villoria (2) resalta que también inhiben la calcificación de forma efectiva en tejidos blandos como arterias, riñones y piel; algunos pueden entorpecer, según la dosis, la capacidad de mineralización de tejidos duros.

#### • EFECTOS ADVERSOS

Barrios y col. (6) y la Fundación Internacional del Mieloma (12) refieren que los efectos secundarios más frecuentes, tras la administración oral de los bisfosfonatos, son cefalea, dispepsia, diarrea y estreñimiento. El efecto adverso más común tras la administración endovenosa, es una reacción de fase aguda con elevación de la temperatura y síndrome gripal, que se controla con analgésicos o antipiréticos. La mayor preocupación se refiere al potencial tóxico de todos los bisfosfonatos para los riñones. Para prevenir daños renales eventuales, se recomienda un monitoreo periódico (cada 3 a 6 meses) de la concentración de proteína en la orina y de la creatinina sérica (10).

Estudios recientes (3,4,13,14,15,5,16,17,18) señalan una complicación muy significativa con el uso de bisfosfonatos, concerniente a la osteonecrosis de los maxilares inducida por dichos fármacos. Esta patología ha sido observada en pacientes que reciben tratamiento con bisfosfonatos nitrogenados endovenosos por largo tiempo (mayor de 6 a 8 meses), principalmente con zoledronato, pamidronato y casos eventuales con alendronato (vía oral).

### **Osteonecrosis de los maxilares inducida por bisfosfonatos (ONB)**

#### • DEFINICIÓN Y ETIOLOGÍA

Barrios y col. (6) afirman que los bisfosfonatos se unen preferentemente a los huesos con recambio óseo más alto, teniendo mayor afinidad por el hueso trabecular. Los huesos maxilares, a diferencia de otros tejidos óseos del organismo, poseen un gran aporte sanguíneo y una mayor velocidad de recambio óseo (10 veces mayor que el resto del organismo), factores estos debidos a la actividad diaria (estímulos mecánicos) del tejido, la presencia de las es-

tructuras dentarias (lo cual genera una demanda continua de remodelado óseo alrededor del ligamento periodontal) y el hecho de que es un tejido expuesto al medio ambiente a través del surco gingival (19).

Los bisfosfonatos se concentran en gran porcentaje en los huesos maxilares (15). Esta consideración, aunada a procesos crónicos invasivos, tratamientos quirúrgicos, localización terminal de las arterias mandibulares y el biotipo delgado de la mucosa en ciertas zonas (mucosa lingual de la mandíbula, torus, rebordes alveolares), hacen susceptibles los huesos de la cavidad bucal de padecer osteonecrosis.

La ONB se define como una condición de tejido óseo necrótico expuesto de manera crónica en cualquier parte de la cavidad bucal de un individuo que está recibiendo bisfosfonatos y que no ha sido sometido a radioterapia dirigida a cabeza y cuello; es usualmente dolorosa y frecuentemente resulta infectada en forma primaria o secundaria. La exposición del tejido óseo puede ocurrir espontáneamente o seguida de un procedimiento odontológico invasivo (extracción dental, implantes, entre otros). El hueso expuesto persiste de 6 a 8 semanas después que se proporciona la atención odontológica estándar (16,18,20).

#### • INCIDENCIA

La incidencia de ONB oscila entre 1% y 10% de los pacientes que reciben la formulación por vía intravenosa (pamidronato y ácido zoledrónico), y menos de 1% de los pacientes que toman bisfosfonatos por vía oral. La mandíbula se ve afectada en aproximadamente 68% de los casos, el maxilar en alrededor de 28% de los casos y ambos maxilares cerca de 4% de los casos. La ONB ha sido reportada en pacientes con gran variedad de tumores, incluyendo mieloma múltiple, cáncer de mama, próstata y tiroides, con 11% de los casos registrados en pacientes que recibían tratamiento para osteoporosis con bisfosfonatos orales (5,21).

Ruggiero y col. (5) señalan que desde diciembre de 2004 se han reportado más de 200 casos de ONB, destacando los estudios realizados por Marx con 36 casos en 2003, Ruggiero con 63 casos en 2004

y Bagán con 10 casos en 2005. En la serie de Ruggiero, de los 63 casos estudiados, 28 padecían de mieloma; en la de Bagán, de los 10 pacientes afectados, 4 tenían mieloma (5,9).

Todos los autores citados describen que el riesgo acumulado para desarrollar ONB fue significativamente más alto en pacientes tratados solamente con ácido zoledrónico, que en aquellos tratados con pamidronato solo o pamidronato y posteriormente ácido zoledrónico. Existe una serie de factores de riesgo documentados en el desarrollo de la osteonecrosis, entre los que se incluyen tratamiento con quimioterapia, corticoides, talidomida y condiciones de comorbilidad como anemia, coagulopatía, diabetes mellitus, higiene bucal deficiente y enfermedad oral preexistente (17).

• MANIFESTACIONES CLÍNICAS  
Y RADIOGRÁFICAS

Para Ruggiero y col. (5) la ONB puede permanecer asintomática por varias semanas o meses y, usualmente se identifica cuando existe exposición ósea en la cavidad bucal. Estas lesiones se convierten en sintomáticas cuando se genera una infección secundaria o un trauma en el tejido blando adyacente y/u opuesto, causado por la superficie irregular del hueso expuesto. Otros signos y síntomas que se manifiestan son la pérdida de piezas dentarias sanas, inflamación de tejidos blandos, fístulas, disestesias, signos clínicos objetivos previos a la exposición ósea: cambios repentinos (úlceras) en el periodonto y mucosa oral, abscesos dentales, fallas en la cicatrización tisular, dolor inespecífico, trismo, linfadenopatía regional (16). Estos síntomas ocurren comúnmente en la zona donde se ha efectuado una extracción dental u otro procedimiento quirúrgico, pero también pueden aparecer de forma espontánea.

Si se sospecha que el paciente tiene un cuadro clínico de osteonecrosis, deben efectuarse radiografías panorámicas, tomografías, scan óseo trifásico (3D), resonancias magnéticas, en función de descartar cualquier otro factor etiológico (quistes, dientes impactados o metástasis ósea); sin embargo, en los pacientes con ONB, las alteraciones radiográficas pueden pasar desapercibidas en los primeros estadios de la enfermedad. En fases tardías de la patolo-

gía, el examen radiográfico puede demostrar la presencia de áreas radiolúcidas y radiopacas, características relacionadas con secuestros óseos; puede presentarse trabeculado óseo con apariencia apollillada, que indica la destrucción ósea en curso (osteólisis).

Cuando se sospecha de metástasis ósea, Ruggiero y col. (5) recomiendan la realización de biopsias acompañadas de cultivos microbianos para identificar microorganismos patógenos (como *Actinomyces*) que puedan causar infecciones.

Bagán y col. (22) consideran tres estadios clínicos en la ONB:

**Estadio 1.** exposición ósea con hueso necrótico o bien una pequeña fístula sin exposición ósea. Ambos asintomáticos, no hay evidencias clínicas de infección.

**Estadio 2a.** exposición ósea con hueso necrótico o bien una pequeña fístula sin exposición ósea, pero con síntomas: dolor e infección de los tejidos blandos/hueso. Se controla con tratamientos conservadores y no progresa.

**Estadio 2b.** exposición ósea con hueso necrótico o bien una pequeña fístula sin exposición ósea, pero con síntomas: dolor e infección de los tejidos blandos/hueso. No se controla con tratamientos conservadores y progresa la necrosis o bien los signos infecciosos derivados de ella.

**Estadio 3.** exposición ósea, hueso necrótico, dolor, infección y uno o más de estos signos: fracturas patológicas, fístulas extraorales u osteólisis que se extiende al borde inferior.

• FISIOPATOLOGÍA

De acuerdo con Hupp y col. (16) el mecanismo exacto que lleva a la inducción de ONB, es aún desconocido. Esta complicación parece estar causada por una falta de aporte vascular, de remodelado y regeneración ósea (18). Hellstein y Marek (14) señalan que el principal problema en la ONB es la inhabilidad de los osteoclastos para remover, reparar o contener áreas de hueso enfermo o que ha cumplido con su vida útil, por lo que la capacidad de adaptación funcional del tejido óseo está disminuida. Partiendo de este hecho, dichos autores proponen una secuencia de acontecimientos involucrados en el desarrollo de la ONB, a saber:

a) Alteración del eje osteoclasto/osteoblasto por parte de los bisfosfonatos, lo cual incrementa la actividad osteoblástica y disminuye la osteoclástica.

b) Factores concomitantes: enfermedad periodontal activa, patología periapical/perirradicular, procedimiento odontológico quirúrgico que deja hueso expuesto y amerita el remodelado óseo para lograr una cicatrización normal; presencia de una mucosa sobre el hueso susceptible a trauma, por su biotipo delgado (ejemplo, en la línea oblícuca interna, torus palatino, torus mandibular, áreas de soporte de los flancos protésicos).

c) Pérdida del potencial de los osteoclastos para activarse o agregarse en número suficiente, para remover hueso contaminado y/o necrótico.

d) Los osteoblastos, previamente o con posterioridad, fijan hueso denso con proporciones alteradas a los elementos del tejido conectivo (vasos sanguíneos, fibroblastos, entre otros); esto disminuye la adaptabilidad del hueso medular normal y probablemente afecta la superficie del periostio. Incluso con la capacidad de los osteoblastos de producir hueso nuevo, la falta de la acción osteoclástica en la remoción del hueso enfermo, genera una situación en la cual no existe un lecho o base ósea suficiente y óptima para el depósito de tejido óseo sano.

Aunado a esto, es necesario resaltar que la vida media de los osteoblastos y osteocitos es de 150 días. Si una vez que dichas células mueren, la matriz ósea no es reabsorbida por los osteoclastos, los cuales promueven la liberación de las citoquinas de las proteínas morfogenéticas óseas y factores de crecimiento análogos a la insulina para inducir la osteoblastogénesis, la osteona se convierte acelular y necrótica. Así mismo, los pequeños capilares óseos quedan envueltos en dicho tejido y, por tanto, el hueso se vuelve avascular (23, 21).

e) Se genera un volumen considerable de hueso necrótico que produce cambios locales suficientes para destruir las estructuras óseas, vasculares y conectivas necesarias en la autorreparación del hueso.

f) Cofactores bacterianos preexistentes o sobregregados producen secuestros óseos, osteomielitis, y previenen o inhiben la regeneración epitelial y/o del periostio sobre el hueso expuesto.

g) Marx y col. (15) refieren la realización de estudios experimentales que han demostrado el potencial antiangiogénico de los bisfosfonatos (pamidronato, zoledronato), puesto que inhiben la liberación del factor de crecimiento vascular endotelial, la formación de vasos germinales y la proliferación de células endoteliales.

#### • PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO

Marx y col. (24) proponen un examen de laboratorio para predecir el riesgo de ONB en pacientes que reciben bisfosfonatos por vía oral, la Prueba del Telopéptido C-terminal (CTX) en sangre. El telopéptido C-Terminal es un fragmento del enlace cruzado del colágeno tipo I (componente estructural orgánico del hueso que representa 98% del total de proteínas), liberado durante la degradación ósea. Su medición en muestras de sangre en ayunas, es una herramienta útil para evaluar el desarrollo normal de procesos de reabsorción osteoclástica y recambio óseo, así como también para determinar el riesgo de ONB y plantear opciones de tratamiento quirúrgico adecuadas, en casos de pacientes que consumen bisfosfonatos orales.

Un paciente con procesos de recambio óseo normales, tiene valores sanguíneos de CTX mayores a 300 pg/ml. Por lo tanto, valores inferiores son considerados de riesgo para padecer ONB y contraindican la realización de procedimientos odontológico-quirúrgicos:

Valores de riesgo ONB:

1. <100 pg/ml Alto riesgo
2. 100–150 pg/ml Moderado riesgo
3. > 150 pg/ml Bajo riesgo

Con base en dichos valores de riesgo, Arango y col. (25) y Marx y col. (24) plantean las siguientes consideraciones de tratamiento:

• *Pacientes con terapia de bisfosfonatos orales menor de tres años, sin factores de riesgo clínico:*

No contraindica procedimientos de cirugía bucal. Hay que informar al paciente sobre el riesgo de

ONB a largo plazo, el paciente debe continuar con controles estrictos.

• *Pacientes con terapia de bisfosfonatos orales menor de tres años, con terapia de corticoesteroides concomitantes:*

Se debe considerar discontinuar la terapia con bisfosfonatos (proceso conocido como “Drug Holiday” o suspensión temporal del medicamento) tres meses previos a la cirugía, solamente si las condiciones sistémicas lo permiten. Si este es el caso, no se debe reiniciar la terapia hasta pasados tres meses, período en el cual la cicatrización ósea está completa.

• *Pacientes con terapia de bisfosfonatos orales mayor a tres años, con o sin cualquier terapia de corticoesteroides concomitantes:*

Realizar prueba de CTX en sangre y tratamiento conservador: enjuagues con clorhexidina al 0,12%, antibioticoterapia adicional en casos de infección y dolor. Considerar discontinuar la terapia con bisfosfonatos tres meses previos a la cirugía, con base en los valores de CTX en sangre. No reiniciar la terapia hasta que la cicatrización ósea esté completa.

Las pautas mencionadas corresponden a pacientes que reciben tratamiento con bisfosfonatos orales, dado que la acumulación gradual de éstos permite a la médula ósea compensar la pérdida de osteoclastos, retrasando el establecimiento de ONB, reduciendo su severidad y garantizando la recuperación ósea tras la suspensión del tratamiento. Situación opuesta se evidencia con la administración de bisfosfonatos endovenosos (Tabla 2), destacando el hecho de que los niveles de CTX que se analizan en pacientes con cáncer y complicaciones sistémicas que toman esta formulación, se utilizan para controlar la cantidad de depósitos óseos generados por procesos metastásicos y, por ende, no determinan el riesgo de padecer ONB.

**Tabla 2.** Características farmacológicas diferenciales de bisfosfonatos orales y endovenosos

Bisfosfonatos orales	Bisfosfonatos intravenosos
Indicados en pacientes con alteraciones en el metabolismo óseo (osteoporosis, osteopenia).	Indicados en pacientes comprometidos sistémicamente (cáncer, mieloma, enfermedad de Paget).
Menor biodisponibilidad.	Mayor biodisponibilidad.
Acumulación ósea gradual, afectando los osteoclastos con menor severidad, retardando el establecimiento de ONB.	Acumulación ósea rápida y en altas dosis, induciendo apoptosis de osteoclastos y suprimiendo la capacidad osteoclastogénica de la médula ósea.
Riesgo de ONB, administrados por un período mayor a tres años.	Riesgo de ONB, administrados por un período mayor a ocho meses.
Relación directa de los niveles de CTX con la magnitud, síntomas, severidad de la exposición ósea.	Relación de los niveles de CTX con el control de depósitos óseos metastásicos.

Fuente: Marx y col. (24).

Barrientos y col. (26); Luchetti y col. (27) y Palacios et ál. (28) consideran que el manejo terapéutico de la ONB es muy complicado, ya que ninguna de las opciones de tratamiento descritas en la literatura ha demostrado buenos resultados clínicos. Sin embargo, Ruggiero y col. (5); Barrientos y col. (26); la Asociación Americana de Cirujanos Orales y Maxilofaciales (AAOMS, citada por Arango y col.) (25); Ibrahim y col. (29) y La Verde y col. (21) han establecido una serie de criterios clínicos y medidas terapéuticas a seguir, en función de la etapa de administración del medicamento y el estadio de la enfermedad (Tabla 3).

**Tabla 3.** Protocolos de tratamiento para la ONB

<b>Categoría en riesgo</b> (no evidencia de hueso expuesto/necrótico en pacientes tratados con bisfosfonatos)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• No hay tratamiento indicado.</li> <li>• Educación del paciente.</li> <li>• Evaluación radiográfica.</li> <li>• Rehabilitación bucal integral.</li> <li>• Evitar y descartar infecciones.</li> <li>• Evitar procedimientos dentales invasivos.</li> </ul>
Estadio o Etapa 1	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Enjuagues orales antibacteriales (clorhexidina al 0,12% 2-3 veces x día).</li> <li>• Seguimiento clínico cada 3-4 meses.</li> <li>• Educación del paciente. Evaluar la terapia con bisfosfonatos.</li> </ul>
Estadio o Etapa 2	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tratamiento antibiótico, con antimicrobianos de amplio espectro.</li> <li>• Enjuagues orales antibacteriales (clorhexidina al 0,12% 2-3 veces x día).</li> <li>• Control del dolor.</li> <li>• Desbridamientos superficiales para aliviar la irritación de tejidos blandos.</li> </ul>
Estadio o Etapa 3	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Enjuagues orales antibacteriales (clorhexidina al 0,12% 2-3 veces x día).</li> <li>• Terapia antibiótica y control del dolor.</li> <li>• Desbridamiento quirúrgico local de márgenes filosos, resección, para paliación a largo plazo del dolor e infección.</li> <li>• Las biopsias no están recomendadas.</li> <li>• Diseñar un dispositivo removible para cubrir y proteger la zona de hueso expuesto.</li> </ul>

Fuente: Ruggiero et ál. (5), Barrientos y col. (26), Ibrahim y col. (29), AAOMS (25).

• MEDIDAS PREVENTIVAS POTENCIALES

Antes de iniciar la terapia con bisfosfonatos intravenosos se recomienda realizar exámenes clínicos odontológicos de rutina, incluyendo radiografías panorámicas e intraorales para detectar signos de infección dental o periodontal. Es fundamental educar a los pacientes en cuanto a la importancia de mantener una higiene bucal excelente, el reporte temprano de cualquier sintomatología y el hecho de evitar cualquier procedimiento quirúrgico. Si la terapia con bisfosfonatos puede retardarse brevemente, sin riesgos de complicaciones esqueléticas o secundarias a hipercalcemia, los dientes con mal

pronóstico deben extraerse y finalizar otros procedimientos quirúrgicos, con la posibilidad de lograr la cicatrización de los tejidos de manera completa antes de iniciar el tratamiento farmacológico (5,26,25,29,21).

• TRATAMIENTO ODONTOLÓGICO

Para pacientes que están recibiendo terapia con bisfosfonatos, se debe enfatizar en la higiene oral del paciente para reducir el riesgo de desarrollar infecciones periodontales o dentales. Las prótesis removibles deben examinarse en función de ajustarlas para eliminar cualquier potencial que genere trauma de los tejidos blandos que recubren el hueso. Los procedimientos de tartrectomías deben efectuarse cuidadosamente, evitando la lesión tisular. Cuando el caso lo amerita, se prefiere realizar tratamiento endodóntico en vez de efectuar exodoncias; durante el tratamiento con bisfosfonatos intravenosos, se deben evitar las cirugías complejas y la colocación de implantes (5, 26, 25, 29, 21).

• TRATAMIENTO PARA PACIENTES CON ONB ESTABLECIDA

La interconsulta y coordinación entre el cirujano oral y maxilofacial y el oncólogo tratante, son fundamentales para el óptimo tratamiento de la ONB y la enfermedad neoplásica subyacente. Una ONB confirmada con hueso expuesto en la cavidad bucal, debe tratarse inicialmente en forma moderada con desbridamiento y extracción local de los márgenes filosos superficiales del hueso, en función de reducir el riesgo de traumatismo en los tejidos blandos. Las biopsias no están recomendadas, a menos que se sospeche de metástasis ósea a nivel de los maxilares.

Se puede diseñar un dispositivo removible (protector bucal de vinyl, una pequeña cubeta de acrílico) para cubrir y proteger la zona de hueso expuesto. Las prótesis bien adaptadas pueden ser usadas, si se tienen los cuidados apropiados. Los antibióticos sistémicos deben administrarse cuando se presenta una infección activa con secreción purulenta, tumefacción e inflamación de los tejidos blandos circundantes, y dolor. Se deben emplear antibió-

ticos que tengan actividad contra *Actinomyces*, *Eikenella* y *Moraxella* spp. El protocolo recomendado para su administración, es el siguiente:

- **Estándar:** amoxicilina 500 mg c/6h + clorhexidina 0,12%.
- **ONB refractaria o muy sintomática:** añadir metronidazol 500 mg c/8h VO.
- **Celulitis severa/paciente ingresado:** amoxicilina-clavulánico 1000 mg/200 mg c/6h IV + metronidazol 500 mg c/8h IV.
- **Paciente alérgico:** ciprofloxacina 500 mg c/12h o eritromicina 400 mg c/8h VO + metronidazol 500 mg c/8h VO. Otra posibilidad es indicar levofloxacina (500 mg/día), doxiciclina (100 mg/día) o azitromicina (250 mg/día).

El paciente debe monitorearse cada tres meses o con mayor frecuencia si los síntomas continúan o empeoran. Se pueden interrumpir los antibióticos sistémicos cuando mejoran los signos y síntomas clínicos; sin embargo, las medidas locales deben mantenerse como parte de los procedimientos de higiene bucodental (5,26,25,29,21).

El tratamiento de ONB establecida es difícil y requiere largo tiempo. Hasta ahora, las principales consideraciones han sido la prevención, el control de la progresión de la enfermedad y limitar los efectos de infecciones secundarias con antibioticoterapias prolongadas, aplicaciones locales de enjuagues con clorhexidina al 0,12% junto con desbridamientos de secuestros óseos necróticos (17).

Estudios recientes (30,31,32,33) refieren la utilidad de otras modalidades de tratamiento tales como: casos de ONB tratados con resección marginal del área afectada hasta ubicar zonas de tejido óseo sangrante, aunada a la aplicación local de Plasma Rico en Plaquetas (PRP) contentivo de diversos factores de crecimiento (PDGF, TGF- $\beta$ , factor de crecimiento vascular endotelial, factor de crecimiento epidérmico) (30). En estos casos la osteonecrosis estaba limitada al hueso alveolar. Se observó una reducción en el tiempo de tratamiento (6 a 8 meses) y mayor confort de los pacientes.

Harper y col. (31) señalan un caso de osteonecrosis inducida por bisfosfonatos orales tratado con

aplicación intermitente de bajas dosis de Parathormona (PTH) [rhPTH(1-34)]: 20 $\mu$ g subcutáneos diariamente, por un período menor de dos años. Esta terapia está contraindicada en pacientes con metástasis ósea e indicada principalmente en pacientes con osteoporosis. Los autores efectuaron la suspensión de la terapia con bisfosfonatos orales previa a la realización de la cirugía; luego de 10 meses de tratamiento con PTH, se observó buena cicatrización ósea y mucosa.

Freiberger y col. (32) reportan una serie de 16 pacientes tratados con oxígeno hiperbárico (40 sesiones para activación del factor osteoclastogénico RANKL), resultando 62,5% de pacientes con remisión o mejoría.

Engroff y col. (33) refieren dos casos de ONB tratados con resección total de hueso necrótico e injerto óseo autólogo vascularizado, a través de técnicas de reconstrucción microvascular.

Todos estos autores coinciden en afirmar que los resultados obtenidos serían superiores, si se considera la suspensión de la terapia con bisfosfonatos, cuando es necesario realizar tratamiento quirúrgico en los pacientes que padecen ONB, evaluando adecuadamente la relación riesgo-beneficio.

Cabe destacar que la mayoría de estos reportes de caso, son propuestas de tratamiento alternativas, por lo que es necesaria la realización de estudios prospectivos controlados para confirmar la efectividad de estas modalidades terapéuticas.

## Conclusiones

La osteonecrosis de los maxilares es considerada como una patología ósea de etiología multifactorial que amerita un diagnóstico, prevención y tratamiento precoz, con análisis de todos los factores de riesgo que intervienen en su aparición y evolución.

Los pacientes que reciben terapia con bisfosfonatos nitrogenados (zoledronato, alendronato, pamidronato) presentan mayor riesgo de desarrollar osteonecrosis maxilar y, dada su gravedad, este efecto adverso debe tenerse en cuenta cuando se emplean dichos fármacos.

Muchos aspectos todavía necesitan ser clarificados en relación con la ONB (su incidencia real, etiopatogenia, los protocolos de tratamiento y monitoreo clínico más efectivos para la enfermedad; la posibilidad de determinar la dosis, vía de administra-

ción y tipo de bisfosfonato ideal para cada paciente); por tanto, es importante evaluar cada caso de manera individual tomando en cuenta la salud general del paciente, su pronóstico y las condiciones de los tejidos de la cavidad bucal.

### Referencias

1. Fernández I, Alobera M, Pingarrón M, Blanco L. Bases fisiológicas de la regeneración ósea II. El proceso de remodelado. *Med Oral, Pat Oral y Cir Bucal* 2006 [citado 01 May 2008]; 11(1): [aprox. 8 p.]. Disponible en: <http://www.medicinaoral.com/medoral-free01/v11i2/medoralv11i2p151e.pdf>
2. Villoria C. Efectos de bisfosfonatos sobre el hueso y su repercusión sobre el movimiento ortodóncico. *Acta Odontol Venez* 2004 [citado 01 Jun 2008]; 42(1): [aprox. 6 p.]. Disponible en: [http://www.actaodontologica.com/ediciones/2004/1/efectos\\_bisfosfonatos\\_hueso\\_repercusion\\_movimiento\\_ortodoncico.asp](http://www.actaodontologica.com/ediciones/2004/1/efectos_bisfosfonatos_hueso_repercusion_movimiento_ortodoncico.asp)
3. Marx R. Pamidronate (Aredia) and Zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: A growing epidemic. Letters to the editor. *J Oral Maxillofac Surg* 2003; 61: 1115-1118.
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: 527-534.
5. Ruggiero S, Gralow J, Marx R, Hoff A, Schubert M, Huryn J y col. Practical Guidelines for the Prevention, Diagnosis, and Treatment of Osteonecrosis of the Jaw in Patients With Cancer. *J Oncol Pract* 2006 [citado 01 Jun 2008]; 2(1): [aprox. 7 p.]. Disponible en: <http://jop.ascopubs.org/cgi/content/full/2/1/7?ijkey=f572b339ec3efd62e27ec97c56fb8731bd11f997>
6. Barrios E, García V. Uso de bisfosfonatos en la infancia. Mesa redonda: Novedades en pediatría. Mayo-Agosto 2005. *BSCP Can Ped* 2005 [citado 02 Jun 2008]; 29(2): [aprox. 5 p.]. Disponible en: <http://www.comtf.es/pediatrica/Bol-2005-2/Bisfosfonatos.pdf>
7. González J. Bisfosfonatos en osteoporosis: actualización. *Revista Reumatología al día*. Sociedad ecuatoriana de reumatología 2003 [citado 01 Jun 2008]; 7: [aprox. 5 p.]. Disponible en: [http://www.medicosecuador.com/reumatologia\\_al\\_dia/rev\\_vol7\\_1/bisfosfonatos\\_en\\_osteoporosis.html](http://www.medicosecuador.com/reumatologia_al_dia/rev_vol7_1/bisfosfonatos_en_osteoporosis.html)
8. Asociación Americana de Endodoncistas (AAE). [página en internet]. Bisphosphonates - drugs used to treat osteoporosis, certain cancers and Paget's disease - may put patients at risk for deterioration of the jaw 2006. USA: CBS Interactive Inc.; c2007-09 [actualizado May 2008; citado 01 Jun 2008]. Disponible en: [http://findarticles.com/p/articles/mi\\_pwwi/is\\_200603/ai\\_n16117303/print](http://findarticles.com/p/articles/mi_pwwi/is_200603/ai_n16117303/print)
9. Cuevas M, Martínez I, Fernández M, Zamora M, Álamo O. Osteonecrosis del maxilar en paciente con mieloma múltiple tratado con bisfosfonatos. *Rev Electrón Biomed* 2006 [citado 03 Jun 2008]; 3: [aprox. 7 p.]. Disponible en: <http://biomed.uninet.edu/2006/n3/mvcuevas.html>

10. Aapro M, Abrahamsson PA, Body JJ, Coleman RE, Colomer R, Costa L y col. Guidance on the use of bisphosphonates in solid tumours: recommendations of an international expert panel. *Ann Oncol* 2008; 19: 420-432.
11. Tau C. Tratamiento de osteogénesis imperfecta con bisfosfonatos. *MEDICINA* (Buenos Aires) 2007 [citado 05 Jun 2008]; 67(4): [aprox. 5 p.]. Disponible en: <http://www.scielo.org.ar/pdf/medba/v67n4/v67n4a13.pdf>
12. Fundación Internacional del Mieloma. [página en internet]. Una explicación de la terapia con Bisfosfonatos 2006. California, USA: International Myeloma Foundation; c2005-08 [actualizado Mar 2008; citado 27 May 2008]. Disponible en: [http://myeloma.org/pdfs/UBis\\_Spanish.pdf](http://myeloma.org/pdfs/UBis_Spanish.pdf)
13. Assael L. New foundations in understanding Osteonecrosis of the Jaws. Editorial. *J Oral Maxillofac Surg* 2004; 62: 125-126.
14. Hellstein J, Marek C. Bisphosphonate Osteochemonecrosis (Bis-Phossy Jaw): Is this Phossy Jaw of the 21st century? *J Oral Maxillofac Surg* 2005; 63: 682-689.
15. 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: 1567-1575.
16. Hupp J, Ellis III E, Tucker M. Contemporary oral and maxillofacial surgery. 5<sup>a</sup> ed. St. Louis, Missouri: Mosby Elsevier; 2008.
17. Adamo V, Caristi N, Saccà MM, Ferraro G, Arcanà C, Maisano R y col. Current knowledge and future directions on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw in cancer patients. *Expert Opin Pharmacother* 2008; 9: 1351-1361.
18. Van den Wyngaert T, Claeys T, Huizing MT, Vermorken JB, Fossion E. Initial experience with conservative treatment in cancer patients with osteonecrosis of the jaw (ONJ) and predictors of outcome. *Ann Oncol* 2008; 20(2): 331-336.
19. Borrás J, Rosique D, Giner V, Galán A. Osteonecrosis maxilar asociada a zoledronato. *FARMACIA HOSPITALARIA, Cartas al director* 2006 [citado 28 May 2008]; 30(3): [aprox. 6 p.]. Disponible en: <http://www.grupoaran.com/mrmUpdate/lecturaPDFfromXML.asp?IdArt=458142&TO=RVN&Eng=0>
20. Instituto Nacional del Cáncer. [página en internet]. Toxicidades orales no relacionadas con la quimioterapia o la radioterapia. Osteonecrosis por bisfosfonato (ONB) 2008. USA: National Cancer Institute; c2000-09 [actualizado May 2008; citado 02 Jun 2008]. Disponible en: <http://www.cancer.gov/espanol/pdq/cuidados-medicos-apoyo/compliacionesorales/HealthProfessional/page13/print>
21. La Verde N, Bareggi C, Garassino M, Borgonovo K, Sburlati P, Pedretti D y col. Osteonecrosis of the jaw (ONJ) in cancer patients treated with Bisphosphonates: how the knowledge of a phenomenon can change its evolution. *Support Care Cancer* 2008; 16: 1311-1315.
22. Bagán J, Margaix M, Sarrión G, Marzal C, Rangil J. Cuadro clínico y diagnóstico de la Osteonecrosis de los maxilares por Bisfosfonatos. *Libros de medicina oral* 2008 [citado 03 Jun 2008]; [aprox. 7 p.]. Disponible en: <http://www.medicinaoral.com/libros/bisfosfonatos/capitulo.pdf>
23. Gay C, Herrero M, Berini L. Colocación de implantes dentarios como factor desencadenante de la osteonecrosis de los maxilares. *Rev Europ Odontoestomatol* 2007 [citado 02 Jun 2008]; 17: [aprox. 5 p.]. Disponible en: <http://www.redoe.com/ver.php?id=53>

24. Marx R, Cillo J, Ulloa J. Oral Bisphosphonate-Induced Osteonecrosis: Risk Factors, Prediction of Risk Using Serum CTX Testing, Prevention, and Treatment. *J Oral Maxillofac Surg* 2007; 61: 2397-2410.
25. Arango O, Orellana J, Cifuentes D. Osteonecrosis de los maxilares asociada al uso de Bifosfonatos (ONMAB). Revisión de la literatura, recomendaciones y presentación de un caso. *Rev Fed Odontol Col* 2007 [citado 05 Jul 2008]; 70: [aprox. 6 p.]. Disponible en: [http://issuu.com/hectorlariza/docs/revista\\_foc\\_220](http://issuu.com/hectorlariza/docs/revista_foc_220)
26. Barrientos F, Peral B, De la Peña G, Sánchez L, García J, Serrat A y col. Osteonecrosis de los maxilares inducida por bifosfonatos: prevención y actitud terapéutica. *Rev Esp Cir Oral Maxillofac* 2007 [citado 01 Jun 2008]; 29(5): [aprox. 7 p.]. Disponible en: [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S113005582007000500002&lng=es&nrm=](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S113005582007000500002&lng=es&nrm=)
27. Luchetti C, Napal J, Barrales J, Yantorno S, Milone J, Kitrilakis A. Osteonecrosis de los maxilares asociada a bisfosfonatos. *Implantes Dentales* 2007 [citado 01 Jun 2008]; [aprox. 7 p.]. Disponible en: <http://implantologiaoral.blogspot.com/2007/03/osteonecrosis01.html>
28. Palacios B, Esparza G, Cerero R, Campo J. Osteonecrosis de los maxilares por bisfosfonatos: consideraciones para el dentista general. *Gaceta Dental* 2007 [citado 05 Jun 2008]; 186: [aprox. 5 p.]. Disponible en: <http://www.gacetadental.com/articulos.asp?aseccion=ciencia&avol=200711&aid=2>
29. Ibrahim T, Barbanti F, Giorgio-Marrano G, Mercatali L, Ronconi S, Vicini C y col. Osteonecrosis of the Jaw in Patients with Bone Metastases Treated with Bisphosphonates: A Retrospective Study. *The Oncologist* 2008 [citado 01 Jun 2008]; 13(3): [aprox. 7 p.]. Disponible en: <http://theoncologist.alphamedpress.org/cgi/content/full/13/3/330>
30. Curi M, Issa G, Koga D, Araújo S, Feher O, dos Santos M y col. Treatment of Avascular Osteonecrosis of the Mandible in Cancer Patients With a History of Bisphosphonate Therapy by Combining Bone Resection and Autologous Platelet-Rich Plasma: Report of 3 Cases. *J Oral Maxillofac Surg* 2007; 65: 349-355.
31. Harper R, Fung E. Resolution of Bisphosphonate-Associated Osteonecrosis of the Mandible: Possible Application for Intermittent Low-Dose Parathyroid Hormone [rhPTH(1-34)]. *J Oral Maxillofac Surg* 2007; 65: 573-580.
32. Freiburger J, Padilla-Burgos R, Chhoeu A, Kraft K, Boneta O, Moon R y col. Hyperbaric Oxygen Treatment and Bisphosphonate-Induced Osteonecrosis of the Jaw: A case Series. *J Oral Maxillofac Surg* 2007; 65: 1321-1327.
33. Engroff S, Kim D. Treating Bisphosphonate Osteonecrosis of the Jaws: Is There a Role for Resection and Vascularized Reconstruction? *J Oral Maxillofac Surg* 2007; 65: 2374-2385.