

Revisiones Bibliográficas:

**CONSIDERACIONES EN EL TRATAMIENTO ODONTOLÓGICO DE PACIENTES EN TERAPIA CON BIFOSFONATOS**

**Recibido para arbitraje: 17/05/2010**

**Aceptado para publicación: 29/07/2010**

**Od. Cristina Capote M.<sup>1</sup>, Od. María Gabriela Mogensen A<sup>1</sup>., Od. María Carolina Sánchez C<sup>1</sup>. Prof. José Adolfo Cedeño<sup>2</sup>**

1. Odontólogo egresada de la Universidad Central de Venezuela. E-mail: [crisdej@gmail.com](mailto:crisdej@gmail.com) / [mgmogensen@gmail.com](mailto:mgmogensen@gmail.com) / [odontosanchez@gmail.com](mailto:odontosanchez@gmail.com)
2. Cirujano Bucal. Profesor del Postgrado de Cirugía Bucal de la Facultad de Odontología U.C.V.

**RESUMEN**

Los bifosfonatos son fármacos de gran utilidad en el diagnóstico y tratamiento de ciertas enfermedades metabólicas óseas. Son utilizados en el tratamiento de mielomas múltiples, metástasis óseas y la hipercalcemia maligna, así como en la prevención y tratamiento de enfermedades del sistema óseo esquelético como la enfermedad de Paget y especialmente la osteoporosis.

El objetivo de este artículo es presentar las consideraciones para el tratamiento odontológico de pacientes que van a iniciar o se encuentran en terapia con bifosfonatos a fin de ofrecerles las mejores alternativas terapéuticas que garanticen el correcto manejo de los tejidos bucales y mejorar su calidad de vida.

**Palabras claves:** bifosfonatos, osteonecrosis, maxilares, remodelación ósea, osteoblastos, osteoclastos

**ABSTRACT**

Bisphosphonates are drugs useful in the diagnosis and treatment of certain metabolic bone diseases. This used in the treatment of multiple myeloma, bone metastases and malignant hypercalcemia and in the prevention and treatment of bones diseases skeletal system such as Paget diseases especially osteoporosis.

The aim of this paper is to present considerations for dental treatment of patients that will begin or are in bisphosphonate therapy in order to provide the best treatment options to ensure the proper management of the oral tissues and improve their quality of life.

**Keywords:** Bisphosphonates, osteonecrosis, jaws, bone remodeling, osteoblasts, osteoclasts

**INTRODUCCIÓN**

Los bifosfonatos, también denominados difosfonatos o bisfosfonatos, son fármacos, de gran utilidad en el tratamiento de ciertas enfermedades metabólicas óseas. Son medicamentos empleados en el tratamiento del mieloma múltiple, las metástasis óseas y la hipercalcemia maligna, así como en la prevención y tratamiento de enfermedades del sistema óseo esquelético como la enfermedad de Paget y especialmente, la osteoporosis.<sup>1,2,3</sup>

El objetivo de este artículo es presentar las consideraciones para el tratamiento odontológico de pacientes que van a iniciar o se encuentren en terapia con bifosfonatos, a fin de ofrecer las mejores

alternativas terapéuticas que garanticen el correcto manejo de los tejidos bucales y mejorar la calidad de vida del paciente.

## **DEFINICIÓN**

Los bifosfonatos son fármacos análogos sintéticos del pirofosfato que regulan el metabolismo óseo del calcio y del fósforo (Ca, P), uniéndose a la hidroxiapatita e inhibiendo su reabsorción por los osteoclastos. Su estructura es completamente resistente a la destrucción enzimática a nivel de la unión del fosfato y el carbono: P-C-P. Tienen una alta afinidad por el hueso mineral, y una vez absorbidos estos medicamentos, son incorporados a la matriz ósea.<sup>4</sup> Los bifosfonatos son potentes inhibidores de los osteoclastos, deteniendo el proceso de remodelado.<sup>1,5</sup> La habilidad de los bifosfonatos para unirse a los cristales y prevenir su disolución fue reforzada, cuando el sitio R1 de su estructura química fue modificada introduciéndole un grupo hidroxilo (en el caso de Etidronato), o un átomo de halógeno tales como el cloro (en el caso del Clodronato).<sup>6</sup> Esto se debe, al menos en parte, al hecho de que la presencia del grupo hidroxilo en la posición R1 aumenta la afinidad por el calcio; la marcada selectividad de los bifosfonatos por el hueso más que por otros tejidos le da valor en la práctica clínica. Los de última generación representan los más potentes bifosfonatos ya que en su estructura química contienen nitrógeno, como el Alendronato y Risendronato.<sup>6</sup> La estructura general de los bifosfonatos es bastante fácil de modificar, por lo que las diferentes generaciones varían mucho dependiendo de sus características biológicas, terapéuticas y toxicológicas.<sup>7</sup>

## **MECANISMOS DE ACCIÓN**

Entre las propiedades biológicas y los mecanismos de acción de los bifosfonatos se encuentran los siguientes:

1. Inhibición de la reabsorción ósea osteoclástica
2. Inducción de los osteoblastos a secretar un inhibidor de la secreción ósea mediada por osteoclastos.
3. Inducción de apoptosis en los osteoclastos
4. Inhibición de la apoptosis de osteocitos y células de la línea osteoblástica
5. Efecto antiangiogénico que reduce el EGF (factor de crecimiento endotelial).
6. Presentan propiedades antitumorales: inhibición de la proliferación e invasión de las células tumorales e inhibición de la adhesión de las células tumorales al tejido óseo
7. Inducción de apoptosis en varias líneas celulares malignas e inhibición de la actividad proteolítica de las metaloproteinasas de la matriz<sup>5,7</sup>

La vida media de los bifosfonatos en el torrente sanguíneo es muy corta y oscila entre los 30 minutos y las 2 horas pero una vez absorbidos por el tejido óseo, pueden persistir durante más de 10 años en los tejidos esqueléticos.<sup>5,8,9</sup>

Existen dos tipos de bifosfonatos: los que contienen nitrógeno y los que no los contienen, y se agrupan según la vía de administración que se emplee, ya sea oral o intravenosa.<sup>8</sup>

Los bifosfonatos orales se usan principalmente para el tratamiento de la osteoporosis post menopáusica.

Son menos potentes que los endovenosos, la incidencia de complicaciones que se asocian es menor (riesgo estimado de osteonecrosis de 0,04 -0,07 %), el tiempo de latencia hasta la aparición de los efectos adversos es mayor (3 años) y el curso evolutivo de las lesiones es menos agresivo.<sup>4,10</sup>

Los bifosfonatos endovenosos son usados en la enfermedad de Paget, la hipercalcemia de origen tumoral y las metástasis osteolíticas de tumores sólidos o del mieloma múltiple. Son mucho más potentes, la incidencia de complicaciones es mucho más elevada (riesgo estimado de osteonecrosis de 0,8 - 12 %), las lesiones aparecen antes (6 meses) y son mucho más agresivas y complicadas de resolver.<sup>4,11</sup>

**Los bifosfonatos por vía oral más usados son <sup>4,8</sup>:**

- Alendronato (Fosamax®)
- Clodronato (Bonefos®)
- Etidronato (Difosfen®, Osteum®)
- Risedronato (Actonel®, Acrel®)
- Tiludronato (Skelid®)

**Los bifosfonatos más usados por vía parenteral son <sup>12</sup>:**

- Acido Ibandrónico o Ibandronato (Bondronat®), Bondeza®)
- Pamidronato (Aredia®, Linoten®, Xinsidona®)
- Zoledronato (Zometa®)

**EFECTOS ADVERSOS**

Se han descrito diferentes efectos adversos y complicaciones asociadas a su uso. En el caso de los bifosfonatos orales, los efectos secundarios más frecuentes son: erosiones orales, úlceras gástricas, esofagitis y estenosis esofágica. Entre los efectos adversos de los bifosfonatos intravenosos si su infusión es rápida, está la insuficiencia renal.<sup>11</sup> Además, se han descrito flebitis, febrícula transitoria, escalofríos, síndrome pseudogripal en los dos primeros días. Especial relevancia ha adquirido durante los últimos años la aparición de numerosos casos de osteonecrosis avascular inducida por bifosfonatos (ONAIB) en pacientes en tratamiento con bifosfonatos. La Osteonecrosis Avascular de los maxilares se ha convertido en los últimos años en una patología frecuente e importante en pacientes con diferentes patologías sistémicas óseas que están en tratamiento con bisfosfonatos.<sup>10</sup>

Para diferenciar la osteonecrosis avascular inducida por bifosfonatos de otra condición de cicatrización retardada, la AAOMS (American association of oral and maxillofacial surgeons) Asociación Americana de Cirugía Bucal y Maxilofacial, considera que los pacientes deben presentar las tres siguientes características: tratamiento actual o previo con bisfosfonatos, hueso expuesto necrótico en la región maxilofacial que ha persistido por más de 8 semanas y sin historia previa de radiación en los maxilares.<sup>10</sup>

El hueso de los pacientes tratados con bisfosfonatos, se caracteriza por ser un hueso viejo con osteonas o lagunas acelulares y con un comportamiento metabólico totalmente alterado. El mínimo trauma produce rupturas del revestimiento mucoperióstico dejando hueso expuesto necrótico, él cual se infecta fácilmente y se desarrolla la osteonecrosis avascular.<sup>10</sup>

Los riesgos de desarrollo de ONAIB aumentan con la manipulación dental y la higiene deficiente, lo que al exponer el hueso a la flora de la cavidad bucal posterior a una exodoncia, éste se infecta produciendo dolor importante, tumefacción, exudado purulento y necrosis ósea progresiva muy difícil de tratar.<sup>10</sup>

Clínicamente las lesiones a nivel intraoral se presentan como áreas únicas o múltiples de exposición de hueso necrótico al medio bucal. Otros signos y síntomas incluyen: dolor, movilidad dentaria, tumefacción,

exudado purulento, parestesia en la zona del nervio dentario inferior. A nivel extraoral se puede observar la presencia de fístulas y aumento de volumen de los tejidos blandos de la región cérvico facial.<sup>7</sup>

Marx en el 2003 reportó un total de 36 casos que afectaron el hueso maxilar con la toma de bifosfonatos, desde entonces se han reportado numerosos casos que describen este cuadro clínico que ataca a los maxilares. En los últimos años se ha asociado la utilización de bifosfonatos a la aparición de numerosos casos de osteonecrosis avascular, especialmente cuando los bifosfonatos son utilizados por vía endovenosa.<sup>1,4,11,13</sup>

Se han reportado cientos de casos de osteonecrosis avascular inducida por bifosfonatos, afectando a la mandíbula el doble de veces que el maxilar, es decir en una relación 2:1. Los casos restantes ocurrieron espontáneamente y la mayoría de estos, después de la administración intravenosa de dosis altas usadas para algunos pacientes con cáncer.<sup>9,14</sup> En el 60% de los casos, el inicio fue precedido por extracción de los dientes u otro procedimiento quirúrgico dentoalveolar.<sup>12,15</sup> El grado del riesgo es incierto, pero en la mayoría de los casos ocurre en quienes están recibiendo terapias prolongadas de bifosfonatos endovenosos; como es en el caso del Acido Zolendrónico, que después de 9 ciclos de aplicación, el paciente se considera de riesgo a desarrollar Osteonecrosis avascular inducida por bifosfonatos (ONAIB).<sup>10</sup>

Como explicación de la frecuente localización en los maxilares, se ha resaltado el estrés fisiológico a que son sometidas dichas áreas, únicas en exponer hueso al medio externo. Este estrés aumenta por procesos patológicos dentales y periodontales junto a su tratamiento, como las infecciones con tratamiento endodóntico, extracciones dentales y otros, que exigen aumentar la velocidad de regeneración y remodelación ósea, la cual se encuentra bloqueada por dichos fármacos.<sup>1</sup>

## PROTOCOLOS DE ATENCIÓN ODONTOLÓGICA

### a. Medidas Preventivas para pacientes próximos a iniciar tratamiento con bifosfonatos: <sup>1,4,8,9</sup>

1. Estos pacientes deben ser examinados por el odontólogo clínica y radiográficamente, enfatizando la necesidad de mantener una buena higiene bucal.
2. Informar al paciente sobre los riesgos asociados al fármaco.
3. Cualquier procedimiento dental quirúrgico debe ser finalizado antes del tratamiento con bifosfonatos
4. Estructuras dentarias con mal pronóstico deben ser extraídas, con por lo menos 3 meses de antelación al inicio del tratamiento con estos fármacos
5. Los servicios de oncología deberían remitir al paciente 3-4 semanas antes de iniciar el tratamiento con bifosfonatos para control odontológico.

### b. **Medidas preventivas para pacientes que se encuentran en tratamiento con bifosfonatos:**<sup>1,4,8,9</sup>

1. Mantener un control odontológico de 3 a 6 meses
2. La limpieza dental de rutina debe realizarse con cuidado, evitando heridas en el tejido blando

3. Las dentaduras removibles deben ser chequeadas por su potencial de inducir trauma
4. El tratamiento endodóntico es preferido ante la extracción dental
5. Implantes dentales deben ser evitados
6. Si la cirugía es necesaria debe considerarse la prescripción de antibióticos pre quirúrgicos 72 horas antes y postquirúrgicos por un periodo mínimo de 10 días
7. Suspensión de la terapia con Bifosfonatos, 3 meses antes y 3 meses después del tratamiento odontológico quirúrgico, en el caso de los pacientes con terapia oral.
8. Estimular la cicatrización por primera intención de todas las heridas en cavidad bucal, en los casos que sea posible, sin levantamiento de colgajo.

**c. Tratamiento de pacientes con osteonecrosis avascular inducida por bifosfonatos** <sup>1,4,8,9,10</sup>

1. Debido a la cicatrización tardía en pacientes con osteonecrosis avascular inducida por bifosfonatos (ONAIB), los accesos quirúrgicos no son recomendados
2. Algunos pacientes responden con antibioticoterapia, siendo útil algunas penicilinas entre las que se destacan la amoxicilina combinada con ácido clavulánico y la sultamicilina, conjuntamente con irrigaciones locales con clorhexidina al 0,12%.
3. Otros casos requieren un debridamiento mínimo de la lesión, que debe ser realizado para eliminar los bordes óseos agudos hasta conseguir tejido vascularizado.
4. Dispositivos removibles intrabucales son recomendados para proteger a la lesión de futuros traumas
5. Estos pacientes pueden presentar infección fúngica, por lo que en estos casos se recomienda realizar estudios de cultivo y se opta generalmente por tratamientos con nistatina oral.

Como siempre, una buena historia clínica nos alertará de la posible situación de riesgo del paciente, en este caso asociado a la toma de un fármaco. El mejor tratamiento consiste en la prevención de los posibles riesgos.<sup>1</sup>

Ante cualquier intervención quirúrgica a nivel bucal, es importante informar al paciente del riesgo inherente a la medicación que toma o ha tomado y acreditarlo mediante la firma del consentimiento informado. Los pacientes deberán conocer que si están tomando bifosfonatos por vía oral, el riesgo de osteonecrosis es menor que si los recibieran por vía intravenosa.<sup>8</sup> También deberán saber que el riesgo es proporcional al tiempo que llevan recibiendo el tratamiento y que para disminuir este riesgo es muy importante mantener una buena higiene bucal, no tener hábitos nocivos y realizar controles odontológicos periódicos. Deberán conocer que en la actualidad no existe ninguna técnica que determine de forma eficaz el riesgo de cada paciente. Y deberán tener presente que ante la menor sensación de molestia o ante una lesión ósea en la boca deberán acudir inmediatamente a su odontólogo, puesto que el tratamiento precoz, mejora sensiblemente la evolución de estas lesiones.<sup>8</sup>

## CONCLUSIONES

El conocimiento de las relaciones de los bifosfonatos sobre los tejidos bucales es fundamental para el odontólogo, a fin de entender y brindar un tratamiento odontológico adecuado a sus pacientes que se encuentran bajo esta terapia.<sup>15</sup>

En la actualidad no existe una terapéutica definitiva para esta condición, ya que dependen, hasta el momento, de cada caso individual, de su evolución y de la interrelación médico odontólogo responsable como herramienta fundamental para su correcto manejo.<sup>7,16</sup>

Los bifosfonatos permiten tratar con éxito la patología de base de estos pacientes, por lo cual su empleo es, y seguirá siendo, extremadamente útil, 6 la incidencia puede ser mayor en un futuro al aumentar la población con osteoporosis y con exposiciones prolongadas a bifosfonatos, por eso es importante la anamnesis exhaustiva para el correcto llenado de la historia clínica a fin de que el enfoque sea siempre preventivo.<sup>9</sup>

La prevención de la osteonecrosis avascular, es el mejor tratamiento para esta nueva entidad clínica. El tratamiento de la osteonecrosis debe ser conservador en la medida que las condiciones de cada caso lo permitan. El tratamiento quirúrgico es la última opción en el caso de que no responda a los tratamientos conservadores. Debe ser de obligatorio cumplimiento la evaluación odontológica en todo paciente que vaya a iniciar tratamiento con bifosfonatos. Es obligatorio el control permanente de estos pacientes en la consulta odontológica y la participación del odontólogo en el equipo de salud, es fundamental para mejorar la calidad de vida de estos pacientes.<sup>10</sup>

## REFERENCIAS

1. JAIMES, M.; CHAVES, H.D.M; OLATE, S; CHAVES, M.M.G.A; & BARBOSA, A.J.R: "Bifosfonatos asociados a osteonecrosis de los maxilares. Consideraciones sobre su tratamiento". *Int. J. Morphol*, 26(3):681-688. 2008
2. LUCHETTI, C., YANTORNO, S.; BARRALES, J.; NAPAL, J. MILONE, J.; KITRILAKIS, A,: " Successful Management of Severe Case of Biphosphonate Related Osteonecrosis of the Jaw in a Multiple Myeloma Patient". *The Journal of Implant & Advanced Clinical Dentistry*. Vol. 1, No. 7 21:29. October 2009
3. ZUZAGA, D., GARATEA, J.; MARTINO, R., ETAYO, A., SEBASTIAN, C.: "Osteonecrosis Maxilar y Bifosfonatos. Presentación de tres nuevos casos". *Medicina Oral*. 5.1 Vol.11 E: 76-9. 2006
4. MARX, R.; SAWATARI, Y.; FORTIN, M.; BROUMAND, V.: "Bisphosphonate-Induced Exposed Bone (Osteonecrosis/Osteopetrosis) of the Jaws: Risk Factors, Recognition, Prevention, and Treatment" 2005 American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons. *J Oral Maxillofac Surg* 63:1567-1575. 2005
5. SAENZ GUZMÁN, Mabel: "Factores que afectan el proceso biológico de oseointegración de los implantes dentales". Tesis de Grado de Especialista en Odontología Operatoria y Estética. Nov. 2004
6. ARAMBURÚ, G.; AGUZZI, A.; RICCO, V.; HUBERT, S.; AGUILAR, J.; KONIGHEIM, B.; VIRGA, C.: "Efecto sobre el tejido óseo de la aplicación subcutánea de una nueva formulación en base a Alendronato. Efecto sobre tejido óseo del Alendronato" *Acta Odontológica Venezolana*. Vol. 46, No4. Caracas 2008

7. ESCOBAR, EA.; LÓPEZ, J.; MARQUES, MS.; CHIMENOS, E.: "Osteonecrosis de los Maxilares asociada a bifosfonatos: Revisión sistemática" Avances en OdontoEstomatología. Vol. 23. No 2. 2007
8. VIEIRA PEREIRA, Darío: "Bifosfonatos e Implantes Dentales". Obtenible en: <http://www.propdental.com/implantes/bifosfonatos.php>. Año 2010.
9. MINISTERIO DE SANIDAD Y POLITICA SOCIAL: "Recomendaciones para la prevención de la osteonecrosis del maxilar asociada al tratamiento con bifosfonatos" Subdirección general de medicamentos de uso humano. España. Sept. 2009
10. CEDEÑO, J. "Osteonecrosis Avascular Inducida por Bifosfonatos (ONAIB)". Trabajo presentado para ascender a la categoría de profesor asistencial. Facultad de Odontología UCV. Caracas. 2008
11. TORRES, V.; RODRIGUEZ, M.; SOSA, R.D.; RIOS, M.; DELLÁN, A.; DUARTE, I.: "Bifosfonatos e Implantes Dentales: Revisión de la Literatura y Reporte de un Caso" Revista Venezolana de Investigación Odontológica. Nov. 2007.
12. SIMONETTI, M.; BENITEZ, M.: "Osteonecrosis mandibular avascular por bifosfonatos. A Propósito de un caso clínico". Obtenible en: [www.actiradentes.com.br/.../34RevistaATO-osteonecrosis\\_Avascular-2009.pdf](http://www.actiradentes.com.br/.../34RevistaATO-osteonecrosis_Avascular-2009.pdf)
13. OLIVER, R. "Bisphosphonates and Oral surgery". Oral Surgery 2 (2009) 56-63. The Author 57 Journal compilation. Blackwell Munksgaard. Manchester. October 2009
14. SILVESTRE D., Francisco J.: "Implantes orales en el paciente que toma bifosfonatos". Obtenible en: <http://www.gacetadental.com/noticia/4694/CIENCIA/implantes-orales-paciente-toma-bifosfonatos.html>. Jul. 2009.
15. GAY, E.C.; HERRERO, M.; BERINI, L.: "Colocación de implantes dentarios como desencadenante de la osteonecrosis de los maxilares" Revista Europea de Odontoestomatología. Obtenible en: <http://www.redoe.com/ver.php?id=53>. Mar. 2007.
16. LUCHETTI, CG.; NAPAL, J.; BARRALES, J.; YANTORNO, S.; MILONE, J.; KITRILAKIS, AE: "OSTEONECROSIS DE LOS MAXILARES ASOCIADA A BISFOSFONATOS". Obtenible en: <http://implantologia-oral.blogspot.com/2007/03/osteonecrosis01.html>. Mar. 2007.