



**OSTEONECROSIS AVASCULAR DE LOS MAXILARES ASOCIADA A BIFOSFONATOS: REVISIÓN DE LA LITERATURA**

**BISPHOPHONATES INDUCED AVASCULAR OSTEONECROSIS OF THE MAXILLA: LITERATURE REVIEW**

*Recibido para Arbitraje: 22/04/2014  
Aceptado para publicación: 28/07/2014*

**LÓPEZ, E., FIGUEREDO, M.**, Odontólogos egresados de la Universidad de Carabobo, Venezuela, **LÓPEZ, B.**, Residente del primer año del Postgrado de Cirugía Maxilofacial del Hospital Carabobo, Venezuela, **CHIRINOS, F.**, Especialista en Cirugía Bucal y Maxilofacial egresado de la Universidad de Carabobo, Venezuela.

**CORRESPONDENCIA:** [EnriqueIg08@gmail.com](mailto:EnriqueIg08@gmail.com) - [Matiasfigueredolopez@gmail.com](mailto:Matiasfigueredolopez@gmail.com)

**RESUMEN**

La Osteonecrosis de los maxilares relacionada a los bifosfonatos puede ser definida como una condición patológica caracterizada por la presencia de un área de hueso necrótico expuesto por más de 8 semanas, en pacientes que se encuentran bajo tratamiento con Bifosfonatos y que no han sido sometidos a radioterapia. Los Bifosfonatos son fármacos utilizados ampliamente en la prevención y tratamiento de una variedad de enfermedades metabólicas, como la osteoporosis, cáncer óseo, hipocalcemia asociada a cáncer y para prevenir el desarrollo de metástasis ósea. Los pacientes bajo tratamiento con este fármaco se caracterizan por presentar un remodelado óseo deficiente con una pobre actividad de las células claves para el desarrollo de tal proceso, que son: los osteoblastos, los osteoclastos y osteocitos. La incidencia de esta patología depende de dos factores, que son la potencia y la duración del tratamiento bajo BFF. Por lo cual, aquellos casos donde se administran estos fármacos de manera intravenosa, tienen una incidencia más elevada debido al mayor efecto que se obtiene por esta vía. Es de suma importancia que el especialista y el odontólogo estén conscientes de los riesgos que conllevan la administración de estos fármacos y la prevención y el manejo de la Osteonecrosis. Igualmente informar a los pacientes que van a iniciar una terapia con BFF sobre los beneficios y riesgos que conllevan la administración de estos fármacos, haciendo énfasis en el alto riesgo de Osteonecrosis.

**PALABRAS CLAVE:** Osteonecrosis, Bifosfonatos, Osteoclastos, Osteoblastos.

**ABSTRACT**

Bisphosphonates induced osteonecrosis of the maxilla can be defined as a pathologic condition characterized by the presence of necrotic exposed bone for more than eight weeks, in patients under BFF treatment without radiotherapy. Bisphosphonates are drugs used widely to prevent and treat a variety of metabolic disorders such as osteoporosis, bone cancer, cancer associated hypocalcaemia and to prevent bony metastasis. Patients treated with this kind of drugs, are characterized for deficient bone remodeling with low activity of key cells involved in the

development of such process, they are: o and osteoblast, osteoclast and osteocyst. Incidence of this pathology depends on two factors, they are: the potency and the duration of the treatment. There for, those cases where BFF are administered intravenously, has higher incidence due to the higher effect. It is very important that the specialist and the dentist are aware of the risk related to administration of BFF and the prevention and management of Osteonecrosis. Inform the patients about to initiate BFF therapy regarding the benefits and risk related to the use of BFF and associated osteonecrosis.

**KEY WORDS:** Osteonecrosis, Bifosfonatos, Osteoclastos, Osteoblastos.

## **INTRODUCCIÓN**

La Osteonecrosis de los Maxilares asociada a los Bifosfonatos (ONMB) es una patología ampliamente estudiada desde que se publicó su primer caso por Marx en el 2003<sup>1</sup>. Desde ese entonces se han reportado una gran cantidad de casos a nivel mundial de osteomielitis o necrosis de los maxilares asociados al uso de Bifosfonatos (BFF); notándose que, existe una alta prevalencia al ser administrados por vía intravenosa (IV), como el pamidronato (Aredia, ADP Sódico, Aminomux; P. Servycal)<sup>2</sup>, no obstante se ha reportado una baja incidencia en aquellos casos asociados con el uso crónico de BFF, pero administrados por vía oral (VO)<sup>3</sup>; e incluso las formas de gel aplicadas de manera tópica en lesiones periodontales no provocan efectos adversos<sup>4</sup>. Por lo tanto, se define a la osteonecrosis de los maxilares como una exposición de hueso en la región maxilofacial por un periodo de 8 semanas, a una historia previa o actual de tratamiento con BFF y ausencia de antecedentes de radioterapia para los maxilares<sup>5,6</sup>.

Los BFF que se han utilizado para la prevención y tratamiento de una variedad de enfermedades metabólicas<sup>7</sup>, como es el Alendronato (Fosamax®) para tratar la osteoporosis postmenopausica, enfermedad de Paget y osteodistrofia renal; Risendronato (Actonel®) para la osteoporosis y para osteoporosis inducida por corticosteroides; Ibandronato (Boniva®) para osteoporosis postmenopausica, mieloma múltiple, cáncer óseo, hipocalcemia asociada a cáncer y para prevenir el desarrollo de metástasis ósea<sup>8</sup>; esto debido a su capacidad de fijarse al hueso y de inhibir la actividad de los osteoclastos y también como consecuencia la remodelación activa<sup>7</sup>. Uno de los primeros BFF utilizados fue el Etidronato (Osteum®, Didronel®, Difosfén®) el cual inducía a la osteomalacia; por ello, se buscó desarrollar un agente que posea mayor actividad biológica y menos efectos adversos, de esta manera fue como se desarrolló el resto de estos compuestos<sup>7</sup>. Adicionalmente investigaciones realizadas sobre la relación que existe entre el uso de BFF y la necrosis de los maxilares, se encontró que también actúa inhibiendo la angiogenesis<sup>9,10</sup>, por inhibición de las células endoteliales disminuyendo su proliferación e induciendo su apoptosis, acontecimiento que explicaría la necrosis avascular. No obstante, se sigue investigando la causa de los efectos adversos tan singulares que se producen en estos tejidos respecto a otros del cuerpo. Igualmente, se propone que los osteoblastos también se ven afectados perjudicialmente por los BFF, inhibiendo aún más la remodelación ósea<sup>11</sup>.

## **ESTRUCTURA QUÍMICA Y FARMACOLOGÍA**

Los BFF son análogos de pirofosfato, que poseen un núcleo químico de carbono con dos cadenas R1 y R2, el R1 es normalmente un grupo hidroxilo y el R2 una cadena hidrocarbonada, las cuales se encuentran unidas a un átomo de carbono<sup>12</sup>. Estos fármacos se pueden clasificar en dos grupos según este presente o no un átomo de nitrógeno localizado en el grupo R2; denominándose así, los contenedores de nitrógeno y los no contenedores de nitrógeno, los cuales difieren en su mecanismo de acción sobre los osteoclastos<sup>13</sup>. Entre estos grupos, los más actuales son los que

presentan el átomo de nitrógeno en su estructura, tales como el Zoledronato (Zometa®, Zoledra®, Zoldria®), que produce una mayor inhibición de la reabsorción ósea<sup>12</sup>. En cuanto a la biodisponibilidad de estos fármacos, cuando son administrados por VO, varía entre el 1 y el 10%, absorbiéndose una fracción en el estómago y el resto del componente por difusión pasiva en el intestino delgado; estos son absorbidos, almacenados y excretados sin alterar, debido a la molécula P-C-P, la cual los hace muy resistentes a la hidrólisis enzimática. La presencia de alimentos disminuye la biodisponibilidad al formar complejos insolubles, especialmente aquellos que contengan hierro y calcio<sup>12</sup>. Al ser administrados por IV el 50% de la dosis es absorbida por el hueso. Su afinidad con los cristales de hidroxapatita es alta y se une rápidamente a la matriz ósea<sup>13</sup>. Como ya es mencionado anteriormente resisten la hidrólisis y se eliminan sin ser modificado por la orina. La semivida de eliminación de los BFF que se encuentran fijados al hueso es superior a los diez años y posiblemente una parte queda fijada al hueso para el resto de la vida<sup>13</sup>. Aunque estos fármacos tienen una gran serie de beneficios clínicos, se han descrito varias reacciones adversas, tales como fallo renal, síntomas similares a los de una infección general (fiebre) y trastornos gastrointestinales (dispepsia y esofagitis) que pueden presentarse posterior a una administración por VO, mientras reacciones adversas como la uveítis y la escleritis son poco frecuentes, sin embargo el efecto colateral más relevante que tiene el uso de estos fármacos es la ONMB<sup>14</sup>.

#### **INCIDENCIA Y FACTORES DE RIESGO**

La relación descrita entre los BFF y el hueso necrótico expuesto, fue presentada por primera vez en el año 2003 por Marx<sup>1</sup>, desde ese momento unos 5000 casos han sido reportados<sup>12</sup>. La incidencia de ONMB se ve aumentada por dos factores: La potencia y la duración del tratamiento bajo BFF; por lo tanto su administración por vía endovenosa produce un mayor efecto debido a su alta potencia, reportándose una incidencia mayor del 12% para el desarrollo de ONMB en los casos de terapia administrada por esta vía, mientras que el rango por vía oral se encuentra entre 0,03 y 0,06%<sup>15</sup>. La mayoría de los casos de ONMB se producen con más frecuencia en la mandíbula con una incidencia del 70%, en maxilar y mandíbula con un 11% y solo un 18% ocurren en el hueso maxilar; además, existe una distribución característica tanto en maxilar como en mandíbula, con una predilección por la región molar y premolar de ambos huesos<sup>5</sup>. Los pacientes más propensos a desarrollar ONMB son aquellos diagnosticados con alguna patología de carácter maligna y que se encuentren bajo tratamiento con BFF por vía IV en altas dosis y con antecedentes de quimioterapia y uso de fármacos inmunosupresores y aquellos pacientes con lesiones en la región maxilofacial donde exista una exposición ósea por más de 8 semanas<sup>12</sup>. El diagnóstico de Diabetes Mellitus produce un moderado riesgo de sufrir ONMB mientras aquellos casos donde se administran BFF por vía oral para el tratamiento de osteoporosis asociada a la postmenopausia se encuentran en bajo riesgo de originar necrosis<sup>12</sup>.

#### **PATOGENESIS**

Actualmente existe una gran variedad de estudios sobre la ONMB. Sin embargo, esta patología aun no es entendida del todo debido a que no se ha establecido un claro criterio sobre su patogénesis; de igual manera no existe una guía concreta que permita identificar y prevenir la susceptibilidad de un individuo a desarrollar ONMB. Sin embargo, existe un modelo que explica la patogénesis de esta enfermedad basándose en la evidencia más actual que se encuentra expresada en la literatura, la cual, toma en consideración las bases biológicas y la evolución de una serie de reportes de casos presentados en los últimos años<sup>16</sup>.

La bibliografía muestra que sorprendentemente en el siglo XIX se describió que existe una relación entre el fosforo y la osteonecrosis, ya que esta condición fue observada en trabajadores de industrias donde era manipulado este componente. Los síntomas y la alta morbilidad registrada de estos pacientes son similares a la de los pacientes de hoy en día que presentan ONMB<sup>17</sup>.

La ONMB puede ser definida como una condición patológica caracterizada por la presencia de un área de hueso necrótico expuesto por más de 8 semanas, en pacientes que se encuentran bajo tratamiento con BFF y que no han sido sometidos a radioterapia<sup>15</sup>. La patogénesis de la ONMB se centra en un proceso de remodelado óseo deficiente con una pobre actividad de las células claves para el desarrollo de tal proceso, que son: los osteoblastos, los osteoclastos y osteocitos. Una óptima interacción entre estas células, durante el proceso de remodelación ósea asegura un total remplazo del hueso defectuoso, producto de traumas físicos, comúnmente microtraumas y envejecimiento progresivo, por una cantidad equivalente de hueso sano<sup>16</sup>.

Ellos se unen a los minerales óseos presentes en el compartimiento subosteoclástico al ser incorporados por endocitosis, funcionando así de forma directa sobre el borde en cepillo, que es la porción de la célula que actúa directamente en la resorción de hueso, obteniendo altos niveles de BFF en la laguna de reabsorción. Sin embargo debido a que ellos no son metabolizados, estas altas concentraciones se mantienen en el hueso por largos períodos de tiempo<sup>15</sup>. Cuando persisten defectos óseos producto de un deficiente remodelado de microtraumas y/o defectos por envejecimiento, se crea una zona de osteocitos apoptótica, la cual normalmente sería reabsorbida y remplazada al no encontrarse el tejido bajo los efectos del BFF<sup>16</sup>. Al existir un remodelado óseo defectuoso, se desencadenan una serie de procesos donde se involucran una cadena de eventos locales como:

- Los osteoclastos son expuestos a las concentraciones de BFF provenientes de la matriz ósea.
- Los osteoblastos dependen del estímulo propio de los osteoclastos. Al estar disminuida la función osteoclástica, debido al efecto citotóxico de los BFF se ve disminuida la función osteoblástica, atenuándose así el ciclo de remodelado progresivo por la disminución del reclutamiento de osteoclastos por los osteoblastos y reduciendo la deposición de matriz ósea.
- Se observan las zonas de osteocitos apoptóticos producto de la permanencia de microtraumas o del tejido óseo dañado por el envejecimiento tisular.
- La persistencia de estas zonas sin una adecuada reparación, finalmente origina una esclerosis ósea localizada que debilita al hueso.
- Finalmente la renovación vascular se ve comprometida, debido al deficiente remodelado óseo. Este efecto antiangiogénico compromete todo el tejido y produce la necrosis<sup>16</sup>.

En una ONMB, frecuentemente se observa una sobreinfección que puede llevar al desarrollo de una osteomielitis, presentando un absceso o una formación de fistula e inclusive una fractura, lo cual produce un severo impacto en la calidad de vida de los pacientes<sup>16</sup>.

Con el fin de asegurar un mejor diagnóstico, manejo y tratamiento, la Asociación Americana de Cirugía Bucal y Maxilofacial ha desarrollado un sistema de estadios para pacientes que se encuentran bajo tratamiento con BFF.

**Estadio 0:** no hay evidencia clínica de necrosis ósea

**Estadio 1:** exposición y necrosis ósea asintomática sin signos de infección.

**Estadio 2:** exposición y necrosis ósea asociada a infección es evidenciada por dolor y eritema en la región de la exposición con o sin drenaje purulento.

**Estado 3:** exposición y necrosis ósea con dolor, infección y uno o más de las siguientes características: Exposición y necrosis ósea que se extiende más allá de la región alveolar resultando en una fractura, fistula extra oral, comunicación oral antral/nasal o osteolisis extendida al borde inferior de la mandíbula o al piso del seno maxilar<sup>15</sup>.

## DIAGNÓSTICO

El procedimiento diagnóstico principalmente se basa en criterios radiográficos, donde se observa áreas escleróticas, destrucción ósea, secuestros y fracturas. Inicialmente producto de la inhibición de la actividad osteoclástica se observa un hueso más radiopaco; posteriormente se aprecia una mezcla difusa de radiopacidad y radiolucidez, donde aparecen zonas de secuestros óseos ubicados generalmente en el alveolo dental y que al permanecer sin tratamiento pueden migrar a zonas como el borde basal de la mandíbula o a nivel cigomático, las lesiones que simulan o se compran con la osteomielitis y la imagen radiolucida se hacen presentes una vez establecida la necrosis<sup>15,18</sup>.

También se observa persistencia del alveolo post exodoncia con retraso en su cicatrización, incluso puede aparecer parestesia del labio inferior<sup>19, 20</sup>. Puede realizarse un TC para delimitar zonas de infección y el grado de extensión de la lesión, donde se revela un incremento en la densidad medular<sup>21</sup>. El diagnóstico de una infección bacteriana debe confirmarse mediante un cultivo y debido a que no está relacionado con un germen específico. Histológicamente los tejidos debridados, secuestros y tejido necrótico son similares, ausencia de osteoblastos y osteoclastos y hueso expuesto a la cavidad oral, con tejido de granulación adyacente con o sin absceso<sup>22, 23</sup>.

Otro examen complementario que puede realizarse es el telopeptido C terminal del colágeno tipo 1, que se realiza en ayunas para determinar el nivel de actividad osteoclastica, valores mayores a 150 pg/ml permite realizar cualquier tipo de acto quirúrgico sin presentar riesgos, mientras que índices menores aumentan el riesgo de complicaciones e incluso se ha sugerido suspender el tratamiento por 4-6 meses previo a la intervención; sin embargo, hay que destacar que este examen por si solo carece de validez para determinar una osteonecrosis por BFF, pero es útil para valorar la capacidad de remodelado óseo posterior a la suspensión del tratamiento con BFF<sup>24, 25</sup>. También se puede emplear la determinación de niveles séricos de marcadores formadores óseos, como son la osteocalcina sérica, o fosfatasa alcalina, los cuales indican que existe actividad osteoblástica, otros exámenes séricos que pueden utilizarse aunque son menos específicos son el calcio, paratohormona, osteopontina y dihidroxi vitamina D sérica. Todos estos exámenes son útiles para poder tomar decisiones específicas sobre el tratamiento a realizar, sin embargo, es difícil interpretarlos debido a las variables como la edad, género, actividad física e incluso variaciones del ciclo circadiano que modifican o varían los valores de los exámenes de una persona a otra; aun así es concerniente del especialista, conocer estas posibles alternativas para realizar un manejo apropiado dependiendo del estadio de la enfermedad y minimizar los potenciales problemas<sup>23, 26</sup>.

## MANEJO

El enfoque del tratamiento debe estar dirigido a priorizar y mantener la terapéutica oncológica en aquellos pacientes que reciben BFF por vía IV y preservar la calidad de vida, mediante educación, control del dolor e infección y limitar la extensión de la misma. Sin embargo, el manejo varía según el estadio de la patología<sup>27</sup>.

**Estadio 1:** exposición asintomática de hueso pero no hay signos de infección se deben tratar con enjuagues que contengan antibiótico y vigilar.

**Estadio 2:** exposición de hueso con signos y síntomas de infección se deben tratar con antibióticos sistémicos en combinación con enjuagues que contengan antibiótico, analgésicos y desbridamiento superficial. Este tratamiento también es descrito por la AAOMS que consiste en antibiótico (amoxicilina/clavulanico o piperacilina/tazobactan, clindamicina y metronidazol) y antifúngicos, junto con los enjuagues antibióticos y analgésicos (ibuprofeno).

**Estadio 3:** exposición ósea, signos y síntomas de infección y necrosis más allá del sitio donde fue expuesto el hueso, resultando en fracturas óseas, fistulas extraorales, comunicaciones bucosinusales, osteólisis del borde inferior de la mandíbula o piso del seno maxilar, los cuales deben ser tratados bajo el mismo régimen del estadio 1 y 2, adicionando la resección del área afectada con reconstrucción inmediata o posterior. Al realizar estos abordajes se debe ser lo menos traumático posible, tratar en lo posible de remover los secuestros óseos sin utilizar colgajos que puedan exponer el hueso sano adyacente debido a que los márgenes del hueso necrótico están bien definidos<sup>27,28</sup>.

En ciertos casos el cese del tratamiento con BFF por más de 6 meses puede resultar en un secuestro óseo o una resolución espontánea, destacando que para la suspensión del fármaco debe consultarse con el especialista tratante y que su interrupción cuando ya se encuentra establecida la osteonecrosis no ayudara a su resolución<sup>27,29</sup>. Aun así, se discute si es favorable la discontinuación del BFF y si este influye aumentando o disminuyendo la capacidad de recuperación del tejido tras haber sufrido osteonecrosis, aunque en estudios se ha notado cierta mejoría en la recuperación al retirar el fármaco por periodos entre 5 y 12 meses<sup>27,30</sup>. El uso combinado de terapias de oxígeno hiperbárico con cirugía y antibióticos han demostrado ser útil, demostrándose que las terapias con oxígeno sirven como coadyuvante para la recuperación, indicándose también en casos de osteoradionecrosis y osteomielitis crónica. El fundamento de la terapia se basa en establecer un gradiente de oxígeno y la corrección de la hipoxemia perjudicial para los leucocitos<sup>29</sup>; este daño es producido cuando el tejido hipóxico no es metabólicamente capaz de responder a la lesión, los macrófagos no pueden realizar su función de fagocitosis, angiogénesis (VEGF) ni síntesis de colágeno (bFGF), así que el tratamiento debe ir orientado a revertir esta condición<sup>31</sup>.

El fundamento del tratamiento consiste en terapias de oxígeno hiperbárico, generalmente intermitentes, diarias, con inhalación de oxígeno al 100% a una presión mayor a una atmosfera (2.4 ATA), por 90 minutos en 30, 60 o más sesiones, con lo cual se lograría el aumento en la captación de oxígeno por parte de los tejidos<sup>31</sup>; sin embargo, existen ciertos estudios que indican su poca efectividad para los casos de OBMN<sup>32</sup>, aun así sigue siendo una terapia a tomar en cuenta como coadyuvante junto a los tratamientos farmacológicos y quirúrgicos<sup>33</sup>.

Existe un protocolo establecido por Marx utilizado en la osteoradionecrosis, aunque de igual manera es bien es aplicado para los casos de ONMB. En el que aplica terapias de oxígeno hiperbárico y cirugía agresiva para manejar la osteoradionecrosis:

- Se comienza con 30 sesiones (2.4 atmosferas, al 100% en 90 minutos); si al final de estas sesiones existe mejoría se añaden otras 20 sesiones. De no responder y no haber mejoría se considera de estadio II.
- En el estadio II se realiza secuestrectomía y un cierre primario de la herida. Adicionalmente se realizan 10 sesiones de terapia con oxígeno hiperbárico. Si la herida produce dehiscencia pasa a considerarse de estadio III.
- En la etapa III aparecen fracturas, fistulas, evidencia de reabsorción ósea a nivel basal de la mandíbula o arco cigomático. En estos casos se realiza la resección quirúrgica del hueso necrótico. Adicionalmente se realizan otras 10 sesiones de oxígeno hiperbárico y la reconstrucción se realiza 10 semanas después de la resección quirúrgica<sup>19,31,34</sup>.

Es importante resaltar lo mencionado por la guía de la AAOMS, la cual sugiere que el tratamiento quirúrgico no puede ser postergado en aquellos pacientes con dolor severo refractario al tratamiento farmacológico, igualmente para los casos donde exista o posean riesgo a desarrollar

una fractura mandibular; aunque, se ha evidenciado que las fracturas mandibulares y los trayectos fistulosos tienen su mayor incidencia en pacientes con osteoradionecrosis<sup>35</sup>. Para visualizar los márgenes de la lesión y conocer sus dimensiones, se debe realizar una ortopantomografía, la cual, es la imagenología primaria y de elección, seguido de una TC, así pueden observarse los secuestros óseos y zonas de necrosis, si están cercanos a estructuras anatómicas importantes y visualizarlas de forma más definida en la TC<sup>27</sup>.

Por otra parte, el manejo de esta complicación es sumamente complejo en pacientes con patologías malignas, ya dificulta el tratamiento y su recuperación, aunque los expertos están de acuerdo en que la prevención y el dar a conocer e informar al paciente de forma correcta es el objetivo principal a la hora de prevenir el potencial daño que puede producir la osteonecrosis<sup>30, 35</sup>.

## PREVENCIÓN

Los pacientes que van a iniciar una terapia con BFF deben ser informados sobre los beneficios y riesgos que conllevan la administración de estos fármacos, haciendo énfasis en la alta probabilidad de desarrollar osteonecrosis por aquellos suministrados por vía IV, además se debe indicar cuales son los signos y síntomas para su detección precoz<sup>15</sup>. Los factores de riesgo son aquellos que van a determinar que se desarrolle la patología, tales como la mala higiene o el manejo de tejidos en los que se realice una exposición de hueso a la cavidad oral y así por lo tanto a su microbiota, por lo cual serán determinantes para que ocurra una infección o sobreinfección y aparezcan signos y síntomas como dolor, tumefacción, supuración y finalmente la necrosis<sup>36</sup>. Así pues, se ha recomendado que, independientemente de la patología y del especialista que indique el tratamiento con BFF, se debe referir al paciente al odontólogo, previo al inicio de la terapia y diferir su inicio hasta haber realizado los tratamientos y cirugías dentales correspondientes<sup>7, 18</sup>. Dichos tratamientos deben ir enfocados en eliminar cualquier foco potencialmente infeccioso y de prevenir la necesidad de un procedimiento dental invasivo en un futuro cercano<sup>7</sup>, estos procedimientos incluyen: extracciones dentales, cirugías periodontales, tratamientos endodónticos, remoción de caries y restauraciones y prótesis de ser necesarias<sup>37</sup>; destacando que, la antibióticoterapia no es requerida para procedimientos no invasivos y no es necesario retrasar el inicio de la terapia con BFF; sin embargo para aquellos casos que si requieren antibióticoterapia, se sugiere el uso de penicilinas, para los casos con antecedentes alérgicos se puede optar por quinolonas asociado a metronidazol o eritromicina y metronidazol, enfatizando en no utilizar clindamicina, debido a que no cubre especies que frecuentemente se detectan en el hueso expuesto como *Actinomyces* y *Eikenella Corrodens*; y que el inicio de la terapia con BFF debe diferirse un mes después de haber realizado los procedimientos invasivos<sup>24</sup>. Igualmente, pequeños y constantes traumas hacia el periodonto puede ser el factor condicionante para el inicio de una osteonecrosis en pacientes portadores de prótesis mal adaptadas o que produzcan roce con alguna exostosis ósea<sup>18</sup>. También se debe tomar en cuenta que estos pacientes no pueden ser candidatos a implantes<sup>37</sup>. Cuando el paciente se encuentra recibiendo BFF, el especialista tratante debe referirlo a un odontólogo o cirujano maxilofacial para controles periódicos, para evaluar la cavidad bucal en busca de alguna exposición de hueso o algún área afectada. Se debe tratar de evitar las extracciones dentales mientras sea posible y en ese caso, optar por un tratamiento endodóntico, tratando de realizar el menor daño al periodonto apical<sup>38</sup>, sin embargo, aquellas piezas asociadas a abscesos periodontales poseen alto riesgo de desarrollar exposición de hueso y su necrosis, en estos casos se debe eliminar el foco infeccioso y realizar la extracción de la pieza dentaria guardando medidas de asepsia estrictas, ser lo más atraumático posible y propiciar un buen cierre primario de la herida<sup>39</sup>, todo esto previa suspensión del BFF (en interconsulta con el

especialista tratante) debido a que afecta la cicatrización; aunque se sabe del tiempo que se mantiene en hueso y se debe cubrir obligatoriamente con antibioticoterapia<sup>37</sup>, aunque este punto sigue siendo algo controversial debido a que hay quienes afirman que la suspensión del fármaco no ofrece ningún beneficio a corto plazo<sup>15</sup>. En relación a esto, debido a sus propiedades analgésicas, anestésicas, antiinflamatorias, y antimicrobianas, se recomienda utilizar combinaciones medicamentosas como la solución Wonder (difenhidramina o benzidamina, hidróxido de aluminio y magnesio, nistatina) + Tetraciclina, los cuales elevan el pH bucal y eliminan posibles infecciones oportunistas por hongos y bacterias, favoreciendo la reducción en la utilización de antibióticos y analgésicos intraorales o parenterales<sup>40</sup>. No obstante, cerca del 60% de los pacientes que desarrollan osteonecrosis son resultado de la extracción de una pieza dental y menos frecuente son de aparición espontánea por un trauma crónico a la mucosa o por prótesis mal adaptadas<sup>12</sup>.

## CONCLUSIÓN

A pesar de la gran cantidad de información con la que se cuenta, e incluso por el conocimiento de la osteonecrosis asociada al uso de bifosfonatos, se puede afirmar que es una patología recientemente descubierta y sobre la que se debe investigar aún más para mejorar la atención al paciente, por lo que se debe tener sumo cuidado a la hora de tratar a un paciente que se encuentra bajo terapia con dicho fármaco, he incluso darle el carácter alarmista que merece para algunos de estos fármacos debido a la dificultad y posibles complicaciones, como es el caso de osteonecrosis, la cual, es una condición seria, que se puede desarrollar durante o posterior a su administración y que tiene un impacto negativo sobre la calidad de vida de la persona que lo padece. Por lo tanto, los especialistas y odontólogos deben conocer la forma de prevenir, manejar y tratar dicha patología.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Marx RE: Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. *J Oral Maxillofac Surg* 61: 1115e1117, 2003
2. John W. Hellstein, Cindy L. Marek. Bisphosphonate Osteochemonecrosis (Bis-Phossy jaw): Is This Phossy Jaw of the 21st Century? *J. Oral Maxillofac Surg* 63:682-689, 2005.
3. Ruggiero SL, Mehrotra B, Rosenberg TJ, et al: Osteonecrosis of the jaws associated with the use of bisphosphonates: A review of 63 cases. *J Oral Maxillofac Surg* 62:527, 2004
4. Reddy GT, Kumar TM, Veena : Formulation and evaluation of Alendronate Sodium gel for the treatment of bone resorptive lesions in Periodontitis. *Drug Deliv* 2005, 12:217-222.
5. Sven Otto, Christian Schreyer, Sigurd Hafner, Gerson Mast, Michael Ehrenfeld, Stephen Stürzenbaum, Christoph Pautke. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws e Characteristics, risk factors, clinical features, localization and impact on oncological treatment. *Journal of Cranio-Maxillo-Facial Surgery* 40 (2012) 303-309.
6. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *J Oral Maxillofac Surg* 65:369-376, 2007.
7. Ponte-Fernández N, Estefania-Fresco R, Aguirre-Urizar JM. Bisphosphonates and Oral Pathology I. General and preventive aspects. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2006;11:E396-400.
8. S. Bisdas, N. Chambrom Pino, A. Smolarz, R. Sader, T.J Vogl, M.G Mack. Biphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws: CT and MRI spectrum of findings in 32 patients. *Clinical Radiology* (2008) 63, 71-77.
9. Fournier P, Boissier S, Filleur S, et al: Bisphosphonates inhibit angiogenesis in vitro and testosterone-stimulated vascular regrowth in the ventral prostate in castrated rats. *Cancer Res* 62:6538, 2002.
10. Wood J, Bonjean K, Ruetz S, et al: Novel antiangiogenic effects of the bisphosphonate compound zoledronic acid. *J Pharmacol Exp Ther* 302:1055, 2002.
11. Reinholz GG, Getz B, Sanders ES, et al: Distinct mechanisms of bisphosphonate action between osteoblasts and breast cancer cells: Identity of a potent new bisphosphonate analogue. *Breast Cancer Res Treat* 71:257, 2002.
12. Zuzana Janovská. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. A severe side effect of bisphosphonate therapy. *ACTA MEDICA (Hradec Králové)* 2012; 55: 111–115.
13. Boonyapakorn T, Schirmer I, Reichart PA, Sturm I, Massenkeil G. Bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws: prospective study of 80 patients with multiple myeloma and other malignancies. *Oral Oncol.* 2008 Sep; 44(9): 857–69.

14. Bauer JS, Beck N, Kiefer J, Stockmann P, Wichmann M, Eitner S. Awareness and education of patients receiving bisphosphonates. *J Craniomaxillofac Surg.* 2012 Apr; 40(3): 277–82.
15. Khaled Abughazaleh, and Nadia Kawar. Osteonecrosis of the Jaws: What the Physician Needs to Know: Practical Considerations. *Dis Mon* 2011; 57:231-241.
16. Gayathri Subramanian, PhD, DMD, Harold V. Cohen, DDS, and Samuel Y.P. Quek, DMD, MPH,. A model for the pathogenesis of bisphosphonate-associated osteonecrosis of jaw and teriparatide's potential role in its resolution. Newark, NJ NEW JERSEY DENTAL SCHOOL-UMDNJ.
17. Hellstein JW, Marek CL. Bisphosphonate osteochemonecrosis (bis-phossy jaw): is this phossy jaw of the 21st century? *Oral Maxillofac Surg* 2005;63:682e9.
18. Woo S-B, Hellstein JW, Kalmar JR. Systematic review: bisphosphonates and osteonecrosis of the jaws. *Ann Intern Med* 2006; 144: 753–761.
19. Sharon Saldanha, Vidya K. Shenoy, Prashanti Eachampati and Nakul Uppal. Dental implications of bisphosphonate-related osteonecrosis review article. *Gerodontology* 2012; 29: 177–187
20. Arce K, Assael LA, Weissman JL, Markiewicz MR. Imaging findings in bisphosphonate related osteonecrosis of jaws. *J Oral Maxillofac Surg* 2009; 67(Suppl 1): 75–84
21. Bedogni A, Blandamura S, Lokmic Z et al. Bisphosphonate associated jaw bone osteonecrosis: a correlation between imaging techniques and histopathology. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2008; 105: 358–364.
22. Raje N, Woo SB, Hande K, et al: Clinical, radiographic, and biochemical characterization of multiple myeloma patients with osteonecrosis of the jaw. *Clin Cancer Res* 14:2387, 2008.
23. John E. Fantasia Bisphosphonates—What the Dentist Needs to Know: Practical Considerations. *J Oral Maxillofac Surg* 67:53-60, 2009, Suppl 1.
24. Leon Assael. Oral Bisphosphonates as a Cause of Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws: Clinical Findings, Assessment of Risks, and Preventive Strategies *J Oral Maxillofac Surg* 67:35-43, 2009, Suppl 1
25. Marx RE, Cillo JE Jr, 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.
26. Christgau S, Cloos PAC: Current and future applications of bone turnover markers. *Clin Lab* 49:439, 2003
27. Sebastiano Ferlito, Sergio Puzzo, Filippo Palermo, Placido Verzi. Treatment of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: presentation of a protocol and an observational longitudinal study of an Italian series of cases. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 50 (2012) 425–429.
28. McLeod NM, Patel V, Kusanale A, Rogers SN, Brennan PA. Bisphosphonate osteonecrosis of the jaw: a literature review of UK policies versus international policies on the management of bisphosphonate osteonecrosis of the jaw. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2011;49:335–42.
29. Freiburger JJ. Utility of hyperbaric oxygen in treatment of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *J Oral Maxillofac Surg* 2009;67(suppl 1):96-106.
30. Bocanegra M, Barrero M, Henríquez M. Bone metabolism and clinical study of 44 patients with bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2012 Nov 1;17 (6):e948-55.
31. S. Vudiniabola, C. Pirone, J. Williamson, A. N. Goss: Hyperbaric oxygen in the therapeutic management of osteoradionecrosis of the facial bones. *Int. J. Oral Maxillofa Surg.* 2000; 29: 435-438. 2000
32. Bamias A, Kastritis E, Bamia C, et al. Osteonecrosis of the jaw in cancer after treatment with bisphosphonates: incidence and risk factors. *J Clin Oncol* 2005;23:8580-858
33. Kazuho Shimura et al. Hyperbaric Oxygen in Addition to Antibiotic Therapy Is Effective for Bisphosphonate-Induced Osteonecrosis of the Jaw in a Patient with Multiple Myeloma *Int J Hematol.*;84:343-345, 2006
34. Mark Marunick; Sara Gordon. Prosthodontic treatment during active osteonecrosis related to radiation and bisphosphonate therapy: A clinical report. *Prosthet Dent* 2006;96:7-12
35. Bagan JV, Jiménez Y, Hernández S, et al. Osteonecrosis of the jaws by intravenous bisphosphonates and osteoradionecrosis: a comparative study. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2009;14:e616–9.
36. Migliorati CA. Bisphosphonates and oral cavity avascular bone necrosis. *J Clin Oncol* 2003;21:4253-4.
37. Robert E. Marx, Yoh Sawatari, Michel Fortin and Vishtasb Broumand. Bisphosphonate-Induced Exposed Bone (Osteonecrosis/Osteopetrosis) of the Jaws: Risk Factors, Recognition, Prevention, and Treatment. *J Oral Maxillofac Surg* 63:1567–1575, 2005.
38. Katz H. Endodontic implications of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws: a report of three cases. *J Endod* 2005;31:831-4.
39. Robinson NA, Yeo JF. Bisphosphonates a word of caution. *Ann Acad Med Singapore* 2004;33:48-9.
40. Cedeño M., J.A., Rivas, R. N., Tuliano C., R.A., Manifestaciones bucales de los pacientes sometidos a radioterapia en cabeza y cuello, pautas de atención odontológica. *Acta Odontológica Venezuela*, Volumen 52, numero 1/2014.

