

## Revisión y puesta al día sobre patología odontológica y bifosfonatos en la práctica clínica diaria

Review and update on dental pathology and practical bisphosphonates in daily clinical

Elena Beatriz Bermúdez Bejarano  
Licenciada en Odontología

### Resumen

**Objetivos:** Describir una breve reseña sobre el diagnóstico, tratamiento y prevención de la osteonecrosis maxilar por bifosfonatos, además de revisar las recomendaciones que existen para tratar a estos pacientes en las distintas especialidades odontológicas.

**Materiales y Métodos:** Revisión bibliográfica sobre los bifosfonatos desde el año 1992 hasta 2013 en PubMed en revistas de impacto.

**Resultados:** Debido al mecanismo de acción que estos fármacos presentan, en 2003 se registró el primer caso de Osteonecrosis Maxilar ante un tratamiento dental quirúrgico; por esta circunstancia este fármaco es de interés clínico hoy en día.

**Conclusiones:** Los bifosfonatos son un grupo de fármacos, análogos estables de los pirofosfatos inorgánicos, que se utilizan en enfermedades que cursan con trastornos metabólicos óseos e hipercalcemias malignas, que debido a su mecanismo de acción tiene efectos adversos en el organismo, el más importante, la osteonecrosis maxilar.

### Abstract

**Objectives:** To describe a summary of the diagnosis, treatment and prevention of bisphosphonate osteonecrosis jaw, in addition to reviewing the recommendations exist for treating these patients in various dental specialties.

**Materials and Methods:** To review the literature on bisphosphonates from 1992 to 2013 in PubMed impact journals.

**Results:** Due to the mechanism of action of these drugs have, in 2003 the first case of Jaw Osteonecrosis was recorded before a dental surgical treatment, for that fact this drug is clinically relevant today.

**Conclusions:** Bisphosphonates are a group of drugs, stable analogues of inorganic pirofosfatos, used in diseases involving bone metabolic disorders and malignant hypercalcemia, due to its mechanism of action has adverse effects on the body, the most important, maxillary osteonecrosis.

**Palabras clave:** Bifosfonatos, Osteonecrosis, Recomendaciones, Diagnóstico, Prevención

**Keywords:** Bisphosphonates, Osteonecrosis, Recommendations, Diagnosis, Prevention

### INTRODUCCIÓN

Los bifosfonatos, o difosfonatos tal y como se conocían tradicionalmente, son un grupo de fármacos, análogos estables de los pirofosfatos inorgánicos, que se utilizaron inicialmente en la escintigrafía esquelética y como agentes antiplaca en las pastas dentales. Su mecanismo de acción, basado en el desequilibrio de la reabsorción ósea provocando la inhibición osteoclástica, ha permitido su indicación en disrupciones óseas (osteoporosis, osteogénesis imperfecta, enfermedad de Paget,...) e hipercalcemias malignas (cáncer de pulmón, cáncer de mama, cáncer de próstata, cáncer de cabeza y cuello,...). (1, 2, 3)

Los bifosfonatos pueden clasificarse según su estructura química y vía de administración:

- Estructura química: Si la cadena lateral está unido a nitrógeno ( aminobifosfonatos ) o no ( bifosfonatos no nitrogenados). Los nitrogenados son los más poderosos y los que inhiben la invasión tumoral y angiogénesis.

- Administración: bifosfonatos orales y/o intravenosos.

Los bifosfonatos orales son más comúnmente utilizados en osteoporosis, enfermedad de Paget, enfermedad de Gaucher , osteopenia y osteogénesis imperfecta.

Los bifosfonatos intravenosos suelen usarse en cáncer (pulmón, mama, cabeza, cuello, próstata, mieloma múltiple), hipercalcemia maligna y metástasis óseas. (4, 5, 6, 7, 8, 9)

Tras la utilización de estos fármacos para las indicaciones que conocemos actualmente, se registró en 2003 por Marx y Wang, el primer caso de Osteonecrosis Maxilar ante un tratamiento dental quirúrgico. Es por ello que tenemos que prestar una atención adecuada, para evitar este tipo de complicaciones. (10, 11)

Su epidemiología está más asociada con la administración de bifosfonatos intravenosos 0,8-1,2% , unida a un antecedente quirúrgico en un 70 % de las veces, que a bifosfonatos orales (0,01-0,04 % ) unida a cirugía previa (12)

La etiopatogenia de la ONM (Osteonecrosis Maxilar ) se desconoce, pero existen factores de riesgo relacionados que la AAOMS (American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons) clasificó en el 2009 de la siguiente manera:

1) Relacionados con el tipo de bifosfonatos: los bifosfonatos intravenosos multiplican por 7 la aparición de ONM, teniendo en cuenta que a mayor duración, potencia y dosificación, más probabilidades de desarrollar ONM.

2) Factores locales: trauma por prótesis, infecciones, torus, mala higiene oral y someterse a acto quirúrgico.

3) Factores sistémicos: medicación coadyuvante con corticoides o inmunosupresores y padecer algún tipo de enfermedad sistémica ( diabetes mellitus, inmunodeficiencia,...) (7, 13)

La sintomatología suele acompañarse de disestesia en la mandíbula, dolor y pudiendo coexistir infección del hueso expuesto. (12, 14)

Existen dos situaciones clínicas con respecto al desarrollo o no de ONM en pacientes que están recibiendo bifosfonatos:

- Que no tengan ONM, con lo que habrá que seguir pautas de recomendaciones antes, durante y después del tratamiento para que no se establezca (según AAOMS).

BIFOSFONATOS INTRAVENOSOS	BIFOSFONATOS ORALES
Antes y durante 3 meses del tratamiento: instrucciones y motivación en la higiene oral, realizar tratamiento conservador y exodonciar piezas con pronóstico incierto.	Antes del tratamiento: realizar cualquier tratamiento dental.
Durante el tratamiento: cuidado bucodental para evitar focos infecciosos. Tratamiento conservador y endodóntico. Evitar cirugías.	Durante el tratamiento: instrucciones y motivación en la higiene oral. Tratamiento conservador y endodóntico. Cirugía no contraindicada, explicar consentimiento informado.
Después del tratamiento: igual al apartado anterior.	Después del tratamiento: igual al apartado anterior. Cirugía selectiva.

Tabla 1. Aspectos a tener en cuenta en relación con el tratamiento con bifosfonatos por vía oral o intravenosa.

- Que tenga instaurada ONM, con lo que habrá que regirse por los estadios y el correspondiente tratamiento de la SECOM y AAOMS. (Estadio 0,1, 2 y 3 de ONM). (15, 16, 17)

ESTADIOS ONM	TRATAMIENTO
<b>Estadio 0:</b> no existe hueso necrótico expuesto pero hay hallazgos clínicos y síntomas inespecíficos	Tratamiento sintomático: analgésicos y antibióticos.
<b>Estadio 1:</b> hueso necrótico expuesto, clínica asintomática y sin evidencia de infección.	Tratamiento: - Sintomático: Analgésico y antibióticos - Enjuagues de clorhexidina 0,12% cada 12 h/15 días - No indicación de tratamiento quirúrgico. - Seguimiento clínico del paciente - Si a los 15 días ha disminuido o resuelto: volver a instaurar el bifosfonato, sino pasar a estadio 2.
<b>Estadio 2:</b> hueso expuesto necrótico, sintomático (dolor) y evidencia de infección.	Tratamiento: - Sintomático: analgésicos y antibióticos (Amoxicilina/Ac Clavulánico 2000/125 mgr cada 12h/15 días y en alérgicos, Levofloxacino 500 mgr/24 h/15 d) - Enjuagues de clorhexidina 0,12% cada 12 h/15 días. - Desbridamiento superficial si existe una irritación evidente de los tejidos blandos. - Suspender bifosfonato si las condiciones sistémicas lo permiten. - Seguimiento clínico del paciente. - Si a los 15 días ha disminuido o resuelto: volver a instaurar el bifosfonato, sino pasar a estadio 3.
<b>Estadio 3:</b> hueso expuesto y necrótico con dolor e infección y una o más de las siguientes patologías: fracturas patológicas, fistulas extraorales y osteolisis que se extiende al borde inferior.	Tratamiento: - Sintomático: analgésicos y antibióticos (Amoxicilina/Ac Clavulánico 2000/125 mgr cada 12h/15 días y en alérgicos, Levofloxacino 500 mgr/24 h/15 d) - Enjuagues de clorhexidina 0,12% cada 12 h/15 días. - Desbridamiento profundo eliminando secuestros óseos (resección) y dientes implicados. - Suspender bifosfonato si las condiciones sistémicas lo permiten. - Seguimiento clínico del paciente. - Si mejora en 15 días: pasar a estadio 2, sino plantearse hemisección mandibular.

Tabla 2. Estadios y tratamiento de la osteonecrosis maxilar.

El radiodiagnóstico se realiza mediante OPG (ortopantomografía), TAC (tomografía axial computerizada) y RNM (resonancia magnética) siendo estas dos últimas las que detecten la enfermedad, ya que aportan información diagnóstica a la hora de detectar ONM, aunque no existe una correlación entre ellas, en la extensibilidad de la misma, por lo que se necesitan más estudios que se centren en investigar el grado de las lesiones de ONM con mayor precisión. (17)

El estudio de CTx o telopéptido carboxi terminal de colágeno tipo I, es un marcador de la remodelación ósea que indica el riesgo de padecer osteonecrosis, que según investigó Marx en 2007 cuando su valor está por encima de 150 pg/ml existe un riesgo bajo y puede realizarse cirugía; si su valor está entre 110-150 pg/ml existe riesgo medio y si su valor está por debajo de 110 pg/ml existe un riesgo alto y no puede practicarse la cirugía. Estudios posteriores para corroborar este marcador han sido llevados por la ASBMR (American Society for Bone and Mineral Research) en 2008 y SEIOMM (Sociedad Española de Investigación Ósea y de Metabolismo Mineral) en 2009, sin llegar a un consenso sobre la validez del marcador. Actualmente hay especialistas que se rigen por los valores del CTx y otros que prefieren seguir simplemente las pautas de tratamiento que se indican según el estadio que tenga el paciente. Por lo que no existe un consenso claro sobre éste biomarcador necesitándose más estudios a largo plazo y con unas muestras mayores de pacientes. (18)

Por todo lo comentado anteriormente, este tipo de pacientes suelen ser un reto para el especialista, con lo que se tendrá que enfatizar el cuidado bucodental y la motivación en la higiene oral. La prevención odontológica será de vital importancia, siendo la llave para evitar complicaciones futuras, es por ello que existen una serie de recomendaciones en cada especialidad odontológica (restauradora, prótesis, endodoncia, periodoncia y cirugía) para mejorar la calidad de vida de estos pacientes.

Se ha llevado a cabo una revisión bibliográfica en PubMed y en las distintas revistas de impacto en el mundo de la Cirugía Bucal, desde el año 1992 hasta 2013.

#### RECOMENDACIONES EN LAS DISTINTAS ESPECIALIDADES ODONTOLÓGICAS

En pacientes sometidos a terapia con bifosfonatos, es imprescindible una atención dental especializada, existiendo una serie de recomendaciones consensuadas por las distintas especialidades odontológicas; y son las siguientes:

**Tratamiento conservador y endodoncia:** la primera opción antes de extraer un diente no restaurable y con pronóstico incierto. Evitando sobreinstrumentación, sobreobtención y cirugía endodóntica. (19, 20, 21)

**Prótesis:** Será conveniente asegurar el ajuste, estabilidad y oclusión adecuada tanto en prótesis removible como en totales, evitando áreas de presión excesiva y aristas agudas que puedan producir ulceraciones posteriores que acarrearían un agravamiento del problema y una posible exposición ósea en un futuro con cierta inclinación al desarrollo y padecimiento de la osteonecrosis. (22)

**Ortodoncia:** no existen estudios que hablen de la osteonecrosis como efecto secundario de la ortodoncia, pero si de que los pacientes que están en terapia con bifosfonatos pueden presentar inhibición en los movimientos dentarios, efectos en la reabsorción radicular, efectos en la sutura media palatina y efectos en la distancia osteogénica mandibular, con lo que deberán ser avisados de estas posibles complicaciones. (23)

**Periodoncia:** la enfermedad periodontal supone una colonización de comunidades bacterianas o biofilm que produce infección e inflamación de los tejidos y pérdida de hueso circundante caracterizada por la respuesta inflamatoria del huésped a

la microbiota de la placa y sus productos. Dicha respuesta inflamatoria se verá disminuida por la administración de estos fármacos, es por ello que habrá que establecer correctos índices gingivales e índices periodontales, a través de la motivación en la higiene oral y su correspondiente mantenimiento. (24, 25)

**Cirugía oral:** como la regeneración ósea, implantes, cirugía periodontal,... Constituye el apartado de máxima cautela, ya que el inherente trauma quirúrgico está altamente relacionado con la osteonecrosis maxilar. Si es absolutamente necesario realizar la cirugía, suele regirse por las recomendaciones de la AAOMS 2009. (17, 26, 27, 28, 29, 30, 31).

Independientemente de la patología oral a tratar, siempre se tendrá en cuenta, el tipo de bifosfonato, potencia y duración de la terapia, puesto que estará asociado con un mayor riesgo de ONM. Teniendo mayor asociación con ONM, los bifosfonatos intravenosos.

A continuación, la tabla siguiente resume las recomendaciones en las diferentes especialidades odontológicas:

ÁREAS ODONTOLÓGICAS	RECOMENDACIONES
TRATAMIENTO CONSERVADOR Y ENDODONCIA	- Bifosfonatos orales: tratamiento restaurador y endodóntico (evitar sobreinstrumentación y sobreobtención). El tratamiento endodóntico quirúrgico podrá realizarse, pero no su uso continuado por el riesgo de ONM. - Bifosfonatos intravenosos: tratamiento restaurador y endodóntico (evitar sobreinstrumentación y sobreobtención). Evitar cirugía endodónticas.
PRÓTESIS	Tanto en pacientes con bifosfonatos orales como en intravenosos, evitar prótesis sobrecontorneadas o subcontorneadas, que favorecerían la retención de placa bacteriana, evitar áreas de presión excesiva y aristas agudas que puedan producir úlceras. Perseguir el buen ajuste, estabilidad y oclusión.
ORTODONCIA	Los dos tipos de bifosfonatos, pueden retrasar el recambio óseo y disminuir el movimiento ortodóntico, por lo que la terapia será más larga en estos pacientes. Además de producir efectos en la reabsorción radicular, expansión maxilar y en la sutura palatina.
PERIODONCIA	-Bifosfonatos orales: Profilaxis y RAR*, revisión cada 4-6 meses para el buen mantenimiento periodontal. Cirugía periodontal con cautela y explicando la posibilidad de padecer ONM* -Bifosfonatos intravenosos: Profilaxis y RAR, mantenimiento periodontal cada 4-6 meses. Evitar cirugía periodontal. - Existe una asociación 7 veces mayor, de desarrollar ONM en pacientes con enfermedad periodontal, por eso evitar su instauración.
CIRUGÍA ORAL	-Bifosfonatos orales asociados con disrupciones óseas: profilaxis antibiótica previa al procedimiento y enjuagues de clorhexidina. a) Menos de 3 años de administración: discontinuación del fármaco 3 meses antes y 3 meses después de la cirugía. b) Más/ menos de 3 años de administración y en conjunción con corticoides: similar al apartado anterior, pero con más posibilidades de padecer ONM. Actualmente no existen estudios suficientes para sugerir que la cirugía oral, deba suspenderse en usuarios de bifosfonatos orales, teniendo bajo riesgo de ONM. - Bifosfonatos intravenosos asociados con hipercalcemias malignas : totalmente contraindicada cualquier cirugía oral, por mayor asociación con ONM

Tabla 3. Recomendaciones a tener en cuenta en diferentes procedimientos odontológicos en pacientes en tratamiento con bifosfonatos.

\* RAR: Raspado Alisado Radicular

\* Riesgo de ONM:

Bifosfonatos orales à bajo riesgo ONM en procedimientos dentales.

Bifosfonatos intravenosos à alto riesgo ONM en procedimientos dentales.

## CONCLUSIONES

En un paciente en terapia con bifosfonatos es fundamental la prevención como arma, siendo básica una exhaustiva historia clínica y un adecuado conocimiento de este tipo de fármacos, para evitar así, futuras complicaciones.

## REFERENCIAS

- Licata AA. Discovery, Clinical Development and Therapeutic uses of the Bisphosphonates. *Annals of Pharmacotherapy*. Abr 2005; 39 (4): 668-677.
- Matthew T. Drake, MD, PhD, Bart L. Clarke, MD, and Sundeep Khosla, MD. Bisphosphonates: Mechanism of Action and Role in Clinical Practice. *Mayo Clin Proc*. September 2008; 83(9): 1032-1045.
- Jaimes, M.; Chaves Netto, H. D. M.; Olate, S.; Chaves, M. M. G. A. & Barbosa, A. J. R. Biphosphonate and Jans osteonecrosis. Considerations about of treatment. *Int. J. Morphol*. 2008; 26(3):681-688.
- Migliorati, C.; Casiglia, J.; Epstein, J.; Jacobsen, P.; Siegel, M; Woo, Sook-Bin. Managing the care of patients with bisphosphonate-associated osteonecrosis An American Academy of Oral Medicine position paper. *JADA*. December 2005; Vol. 136.
- Khosla, S.; Burr, D.; Cauley, J. Bisphosphonate-Associated Osteonecrosis of the Jaw: Report of a Task Force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Miner Res*. 2007; 22:1479-1491.
- Bagán José.V. Blade, J.; Cozar, JM. Recommendations for the prevention, diagnosis, and treatment of osteonecrosis of the jaw (ONJ) in cancer patients treated with bisphosphonates. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2007; 12:E336-40.
- Junquera, LM.; Acero, J.; Burgueño, M. Diagnóstico, prevención y tratamiento de la osteonecrosis de los maxilares por bifosfonatos. Recomendaciones de la sociedad española de cirugía oral y maxilofacial (SECOM). *Cient Dent*. 2008; 5;3:229-237
- Yamashita, J.; Mc Cauley, L.; Van Poznak, C. Updates on Osteonecrosis of the Jaw. *Curr Opin Support Palliat Care*. September 2010 ; 4(3): 200-206.
- Ensaldo, E; Prado, N.;Prado, J. Manejo estomatológico del paciente en terapia con bifosfonatos .Una Guía de Manejo para el profesional de la salud. *Revista ADM*. 2011/VOL .LXVIII . No.1. pp. 8-16
- Wang J, Goodger NM, Pogrel MA. Osteonecrosis of the jaws associated with cancer chemotherapy. *J Oral Maxillofac Surg*. 2003; 61:1104-7.
- Marx RE. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a

growing epidemic. *J Oral Maxillofac Surg* 2003;61:1115-7.

- Sook-Bin Woo.; Kalmar, J.; Hellstein, J. Systematic Review: Bisphosphonates and Osteonecrosis of the Jaws. *Annals of Internal Medicine*. 2006 ; Volume 144 ; Number 10
- Diniz-Freitas, M.; López-Cedrún, JL.; Fernández-Sanromán, J. Oral bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: Clinical characteristics of a series of 20 cases in Spain. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. Sep 2012; 1;17 (5):e751-8.
- Sosa Henríquez M. Gómez de Tejada Romero MJ.; Bagán Sebastián, JV. Osteonecrosis de los maxilares: Documento de consenso. *Rev Osteoporos Metab Miner* 2009; 1;1:41-51.
- Ruggiero, S.; Mehrota, 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.
- Ruggiero, S.; Fanatasia, J.; Carlson, E. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: background and guidelines for diagnosis, staging and Management. *OOOOE*. 2006. Vol. 102 No. 4.
- Ruggiero, S. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons Position Paper on Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws—2009 Update. *J Oral Maxillofac Surg*. 2009; 67:2-12, 2009, Suppl 1
- Flichy-Fernández, AJ. ; Alegre-Domingo, T.; González-Lemonnier, S. Study of serum CTX in 50 oral surgical patients treated with oral bisphosphonates. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. May 2012; 1;17(3):e367-70.
- American Association Endodontics. Position Statement. Endodontic Implications of Bisphosphonate-Associated Osteonecrosis of the Jaws. *American Association of Endodontists*. 2006; 211 E.
- Edwards, B.; Hellstein, J.; Jacobsen, P.. Updated recommendations for managing the care of patients receiving oral bisphosphonate therapy An advisory statement from the American Dental Association Council on Scientific Affairs. *JADA* 2008 ;139(12):1674-1677.
- Jayalakshmi K.; Ravikumar, H.; Archana, P. Bisphosphonates in Oral Diseases: Updates of its implications in Dental Management. *JIOH* 2012; Volume 4; Issue 2.
- Marunick, M.; Gordon, S. Prosthodontic treatment during active osteonecrosis related to radiation and bisphosphonate therapy: A clinical report. *J Prosthet Dent* 2006; 96:7-12.
- Iglesias-Linares, A.; Yáñez-Vico, RM.; Solano- Reina, E. Influence of bisphosphonates in orthodontic therapy: Systematic review. *Journal of Dentistry*. 2010 ; 603-611.
- Giannobile. Host-Response Therapeutics for Periodontal Diseases. *J Periodontol*. August 2008 ; 79(8 Suppl): 1592-1600.
- Mawardi, h.; Kjiya, M.; Gino, G. A Role of Oral Bacteria in Bisphosphonate-induced Osteonecrosis of the Jaw. *J Dent Res*. 2011; 90(11):1339-1345.
- Flichy-Fernández, AJ.; Balanguer-Martínez, J.; Peñarrocha-Diogo, M. Bisphosphonates and dental implants: Current problems. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. Jul 2009; 1;14 (7):E355-60.