

Osteonecrosis por bifosfonatos

Santolaya Diego(1),
Ballester José Fco.(2),
Fernández Lucia(3),
López Andres(4)

1: Primer Premio Nacional fin de carrera
Máster Prosthodontia y Oclusión Universidad de Valencia
Master Implantología ESORIB
DU Implantología Universidad de París XII
2: Maitre d'Stage U.París XII
Visit Prof. NYU
Director de ESORIB
3: Máster Prosthodontia y Oclusión Universidad de Valencia
Master Implantología ESORIB
4: Máster Prosthodontia y Oclusión Universidad de Valencia

RESUMEN

No existen muchos estudios científicos en torno a estas lesiones debido a su reciente aparición. El mecanismo etiopatogénico por el cual se producen no está aún del todo claro y los protocolos terapéuticos existentes tienen una dudosa eficacia. Es por esto que resulta fundamental la prevención de las lesiones y por consiguiente que los odontólogos y estomatólogos conozcan este tipo de fármacos y como interactúan en el metabolismo óseo, así como los factores de riesgo individuales de cada paciente y los tratamientos odontológicos que con más probabilidad nos pueden conducir a provocar una necrosis. Con este texto trato de resumir los conocimientos actuales en torno a esta patología, para que todo el que lo lea sea capaz de tomar decisiones adecuadas cuando se encuentre ante un paciente que recibe este tipo de medicación.

PALABRAS CLAVE:

Osteonecrosis, bifosfonatos, osteoporosis, tratamiento.

Introducción

En los últimos años ha surgido con fuerza la preocupación por las lesiones de osteonecrosis secundarias a los tratamientos con bifosfonatos. La osteonecrosis por bifosfonatos es una entidad patológica de reciente aparición, por lo tanto los conocimientos que tenemos sobre ella son limitados y basados, sobre todo, en la experiencia clínica.

Estas necrosis se traducen en lesiones orales alarmantes y de difícil tratamiento, por lo que han generado mucho debate en el seno de discusiones científicas del área odontológica y maxilofacial. Aunque son lesiones que pueden aparecer espontáneamente, por lo general, surgen secundariamente a agresiones de la integridad oral producidas en muchas ocasiones por los tratamientos odontológicos. Si bien es cierto que la incidencia de las lesiones está aumentando en los últimos años, es fundamental tener en cuenta que ésta no es igual en las dos vías de administración del medicamento, la oral, menos potente y la intravenosa, más potente.

De este modo, mi objetivo es ofrecer una visión realista y no alarmista de la situación actual de los pacientes que reciben tratamiento con bifosfonatos para que todos los profesionales que lean este texto sean capaces de valorar por sí mismos los riesgos existentes y tomar las decisiones oportunas llegado el momento. A lo largo del trabajo intentaré resolver las dudas fundamentales que se plantean alrededor de esta patología:

¿En qué consiste la ONB?, ¿cuál es su origen y su tratamiento?
¿Qué riesgo existe de padecer esta patología?, ¿es este riesgo predecible?
¿Cuáles son los tratamientos que podemos llevar a cabo en estos pacientes y cuáles no?

¿Qué medidas de precaución debemos adoptar antes de realizar tratamientos cruentos en este tipo de pacientes?

Evolución histórica

Los primeros en describir las lesiones de ONB fueron Marx y Ruggiero^{1,2} en 2003, y las primeras revisiones de casos fueron presentadas por estos dos autores además de Bagan³. No obstante, fue Wang⁴ el primero en publicar casos de ONB, aunque en un primer momento éstos no fueron recogidos como una entidad patológica específica, sino como una complicación más de la quimioterapia. No existen estudios randomizados, que analicen la fisiopatología, incidencia o las posibilidades terapéuticas de manera científica y todas las conclusiones se basan en opiniones de expertos debido a la complejidad de estas lesiones y a la reciente aparición de las mismas^{5,6}.

Estas complicaciones no fueron descritas por los laboratorios que comercializaban los fármacos hasta septiembre de 2004, cuando Novartis, laboratorio que comercializa Zometa® y Aredia®, la incluyó dentro de sus posibles efectos adversos³.

A finales de 2006 un comité de expertos auspiciados por la casa Novartis, publicaron las primeras recomendaciones respecto a los controles dentales previos, durante y después del tratamiento con bifosfonatos, insistiendo en la importancia del mantenimiento de una buena higiene oral, así



como en la importancia de evitar cualquier tipo de traumatismo⁷.

Desde entonces se han escrito numerosos artículos donde trata de explicarse de manera científica el origen de estas lesiones y las diferentes posibilidades terapéuticas, que son muy variadas, ya que no se ha encontrado hasta el momento ningún tratamiento que sea 100% eficaz contra la ONB. Existe mucha controversia alrededor de la ONB, por lo que vamos a intentar recoger aquellas afirmaciones y protocolos sobre los que existe mayor consenso y también aquellos aspectos alrededor de los cuales hay una mayor discrepancia de opiniones.

¿Qué son los bifosfonatos?

Los bifosfonatos son medicamentos sintéticos análogos del pirofosfato inorgánico, que tienen una alta afinidad por el calcio. Se utilizan para prevenir la aparición de posibles complicaciones óseas (como fracturas patológicas, metástasis ósea o hipercalcemia) en patologías como la enfermedad de Paget, mieloma múltiple, cáncer de próstata, mama y pulmón, y también en osteogénesis imperfecta y displasia fibrosa. Los bifosfonatos orales, que son menos potentes, son utilizados fundamentalmente en el tratamiento de la osteoporosis tras la menopausia en mujeres⁵.

Los bifosfonatos se pueden clasificar en dos grandes grupos según su vía de administración:

Vía intravenosa: se administra pamidronato (Aredia®) o ácido zoledrónico (Zometa®) que se utilizan para la prevención de metástasis en los procesos cancerosos. El ácido zoledrónico es 100 veces más potente que el pamidronato⁸. Este fármaco surgió con el fin de renovar al pamidronato con la ventaja de que se aplica menos tiempo (infusiones de 15 minutos) pero se ha demostrado que las necrosis aparecen antes y más frecuentemente¹⁵.

Vía oral: se administran el alendronato (Fosamax®), risedronato (Actonel®) y otra larga lista de derivados para el tratamiento de la osteoporosis (Tabla 1), ya que su potencia es muchísimo menor que la de los medicamentos citados anteriormente^{9,10}. La potencia varía en función del derivado suministrado. (Tabla 2)

Principio activo (Nombre comercial)	Dosificación/Forma
Etidronato (Didronel)	200/400 mg comp
Clodronato (Bonefos)	400/800 mg comp 60 mg/ml ampolla
Tiludronato (Skelid)	200 mg comp
Alendronato (Fosamax)	5/10/35/40/70 mg comp 70 mg/75 ml solución oral
Ibandronato (Bonivia)	2,5/150 mg comp 3 mg/3ml viales

Tabla 1. Bifosfonatos orales, nombre comercial y presentación.

Se estima que más del 50% de la dosis de los bifosfonatos intravenosos está disponible para la incorporación dentro de la matriz ósea, comparado con los bifosfonatos orales donde solo estaría disponible menos de un 1%¹¹.

Principio activo	Nombre comercial	Potencia
Etidronato	Didronel	1x
Clodronato	Bonefos, Loron	10x
Tiludronato	Skelid	10x
Pamidronato	APD, Aredia	100x
Neridronato	Sin marca	100x
Olpadronato	Sin marca	500x
Alendronato	Fosamax	500x
Ibandronato	Bondronat	1000x
Risedronato	Actonel	2000x
Zoledronato	Zometa	10000x

Tabla 2. Potencia de los bifosfonatos.

Los bifosfonatos también pueden clasificarse según su composición química en dos subgrupos, los que contienen nitrógeno y los que no^{12,13}. Los bifosfonatos que no contienen nitrógeno dentro de su estructura química, tienen una menor potencia, no tienen efecto antitumoral y no producen tantas necrosis generalmente. Son potentes inhibidores de los osteoclastos por lo que son utilizados en osteoporosis debido a su menor potencia. (Tabla 3) (Fig. 1)

Contienen nitrógeno (NBPs)	No contienen nitrógeno (Non NBPs)
Alendronate	Clodronate
Ibandronate	Etidronate
Incadronate	Tilendronate
Alpadronate	
Pamidronate	
Risendronate	
Zolendronate	

Tabla 3. Clasificación de bifosfonatos según composición química.

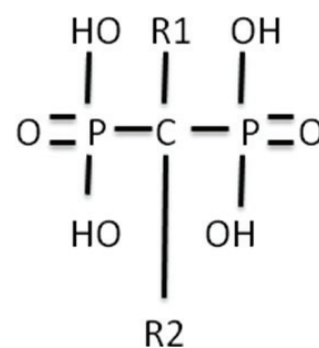


Fig 1. Estructura química de los bifosfonatos⁴⁵.

Estos medicamentos son absorbidos rápidamente y se fijan a la matriz ósea quedando retenidos en ésta durante años, los que no son absorbidos se eliminan por la orina⁵. Su vida media plasmática es muy corta (entre 20 min y 2-3 horas) y su vida en hueso muy larga (desde meses hasta años). Sobre el 50% de lo absorbido es fijado a

hueso, teniendo mayor afinidad por las zonas de mayor remodelación ósea^{12,13}.

Mecanismo etiopatogénico de la osteonecrosis por bifosfonatos

El mecanismo exacto por el que se produce la osteonecrosis no se conoce a ciencia cierta, si bien existen una serie de factores de riesgo asociados a la toma de bifosfonatos que son conocidos y que se piensa que pueden ser determinantes a la hora de desarrollar esta compleja patología⁵.

Lo más característico de la osteonecrosis asociada al tratamiento con bifosfonatos es su exclusiva localización en el hueso maxilar y mandibular. No existen referencias en la literatura de la afectación de otros huesos del organismo. Estas lesiones aparecen en la cavidad oral y no en otros huesos del cuerpo por sus especiales características, ya que se relaciona con el exterior por medio de los dientes, sufre microtraumatismos en la masticación y tiene una vascularización de tipo terminal^{14,15,16}.

En los pacientes que toman bifosfonatos encontramos un sustrato óseo con unas características especiales, presentando una mayor densidad ósea, una menor capacidad de remodelación y una disminución de la vascularización del mismo. Esto tiene lugar por una serie de mecanismos que alteran la fisiología ósea normal y que resumimos en los siguientes puntos^{12,17}:

Efecto directo antiapoptótico sobre los osteoblastos.

Disminución del desarrollo de los progenitores de los osteoclastos y disminución del reclutamiento de osteoclastos maduros en el tejido óseo.

Promoción de la apoptosis de los osteoclastos maduros bloqueando las proteínas reguladoras del mecanismo del mevalonato.

Mecanismo antiangiogénico reduciendo la circulación del factor de crecimiento endotelial (EGF) y promoviendo la apoptosis de las células endoteliales.

Cuando hay infección aumenta la demanda de remodelación, que se ve imposibilitada, apareciendo entonces la necrosis. De ahí que la mayoría de los casos se presenten tras extracciones u otras actuaciones orales traumáticas, aunque también pueden aparecer de manera espontánea⁵. (Fig. 2)

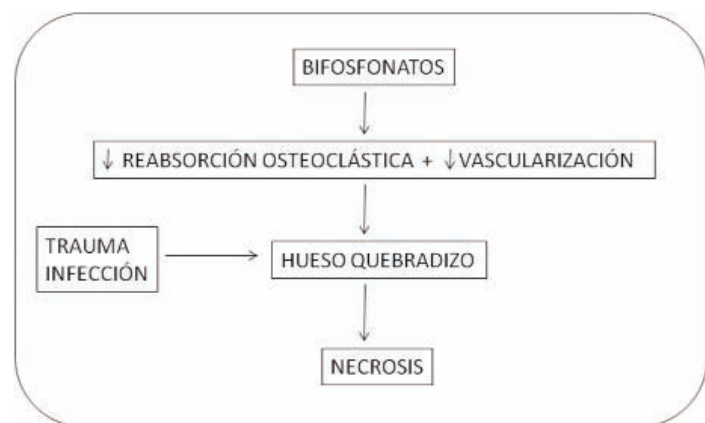


Fig 2. Esquema del mecanismo etiopatogénico de la osteonecrosis.

Además de todo esto existe una serie de factores individuales de cada paciente que van a determinar un mayor riesgo de padecer esta patología. Los dividiremos en sistémicos y locales^{3,5,18}. (Tabla 4).

Algunos autores señalan que la aparición de las necrosis no está relacionada con la disminución de la vascularización del hueso, ya que afirman que el efecto antiangiogénico solo se produce a nivel de los tejidos blandos¹⁹ y es por ello por lo que el oxígeno hiperbárico no suele funcionar como funciona en las osteorradionecrosis²⁰.

La mayoría de los casos suelen asociarse a una infección bacteriana que algunos autores consideran únicamente como una sobreinfección de la zona necrosada y a la que otros otorgan un papel fundamental dentro de la etiología de estas lesiones.

Manifestaciones clínicas

Las lesiones de necrosis por bifosfonatos se presentan como úlceras que exponen hueso necrótico y que muchas veces son muy dolorosas. Son persistentes y no responden a los tratamientos habituales como desbridamiento, antibióticos u oxígeno hiperbárico⁵. Pueden darse en maxilar y mandíbula, pero son más frecuentes a nivel mandibular^{16,20}. Dentro de la mandíbula se encuentran más frecuentemente a nivel de la línea miloioidea¹⁷. Para poder afirmar que las lesiones que exponen hueso son de ONB debe producirse una ausencia de cicatrización durante un período mínimo de 6 semanas y que no haya evidencia de metástasis u osteorradionecrosis^{7,21}.

En las fases iniciales no encontramos signos radiológicos. Ya en fases más avanzadas pueden constatar imágenes radiológicas similares a las de una osteorradionecrosis o una osteomielitis crónica, con las que deberíamos hacer un diagnóstico diferencial. Se presentan como zonas de esclerosis y destrucción ósea entremezcladas en los rebordes alveolares, con mayor proporción de áreas escleróticas o radiopacas, observándose una esclerosis difusa de los márgenes corticales de las cavidades alveolares de la extracción, sin signos de traveculación de los lechos. Sirve para valorar las lesiones una simple ortopantomografía, aunque la tomografía computerizada es más fiable que la anterior para valorar su extensión y el diagnóstico diferencial^{16,22}. Además de la radiología, existe otra serie de pruebas complementarias que pueden resultar de utilidad en la ONB, como son los cultivos microbiológicos y el antibiograma²¹.

En la mayoría de los casos se requiere un diagnóstico diferencial con osteomielitis, metástasis óseas y osteoradionecrosis, tanto clínica como histopatológicamente. Si existen dudas en el diagnóstico es aconsejable hacer una biopsia²¹, donde encontraremos espículas de hueso necrótico con colonización bacteriana y signos de inflamación crónica. En la mucosa y tejido conjuntivo encontramos células plasmáticas, neutrófilos y hemorragia, por lo que la imagen sería compatible, entonces, con la de un sequestro óseo infiltrado por osteomielitis^{20,22}.

Con el fin de facilitar el diagnóstico y el establecimiento de las pautas de tratamiento adecuadas Ruggiero y cols.^{23,24} propusieron una clasificación para agrupar las lesiones de ONB en función de su estadio clínico de la siguiente manera:

- E1) Exposición ósea asintomática sin signos de inflamación o infección.
- E2) Exposición ósea con infección acompañada de dolor, eritema e inflamación de la mucosa con o sin supuración.
- E3) Exposición ósea asociada a dolor, inflamación e infección difícil de tratar con antibióticoterapia oral o intravenosa. La presencia de fístula cutánea secundaria a la osteonecrosis o fractura patológica es frecuente en este estadio.

Esta clasificación fue completada por Bagán y cols.²⁵ con el fin de intro-

ducir las lesiones más precoces que todavía no presentaban exposición ósea y para subdividir las lesiones con exposición ósea en función de su respuesta al tratamiento.

Las lesiones pueden presentarse de manera asintomática, pero en otros casos aparecen con un fuerte dolor, ya que el hueso necrótico expuesto se sobreinfecta e incluso, cuando la necrosis es extensa y afecta al nervio dentario inferior, pueden dar parestesias del labio^{5,22}. La sintomatología puede ser ligera, media o severa²⁰. Suelen ser lesiones progresivas, dando extensas áreas de hueso expuesto, sobre todo con los bifosfonatos intravenosos, pudiendo producir fistulizaciones a piel, comunicaciones con senos maxilares e incluso originar, aunque esto es más infrecuente, fracturas mandibulares^{5,26}.

La incidencia de las lesiones para los bifosfonatos administrados por vía intravenosa varía según autores entre un 1 y un 4,6%, pero estos datos no son muy fiables ya que la mayoría de los resultados se obtienen de análisis retrospectivos. El número de casos que hemos encontrado publicados hasta abril de 2009 es 661, de los cuales únicamente 108 se produjeron en pacientes que recibían la medicación por vía oral. La incidencia tiende a aumentar con el tiempo de uso de la medicación y la dosis acumulada. Bryan y cols. determinaron que el riesgo de sufrir ONB es tiempo-dependiente y que es significativo a partir de 12 meses aumentando después de los 36 meses de estar recibiendo la medicación^{3,9,16,27}.

En cuanto a la incidencia de ONB en aquellos pacientes que reciben la medicación por vía oral cabría comentar que se calcula que aproximadamente en España entre 2 y 2,5 millones de mujeres tienen osteoporosis, aunque sólo del 10 al 20% reciben tratamiento para este proceso. Los bifosfonatos orales más utilizados son el alendronato (Fosamax®) y el risendronato (Actonel®) y más recientemente el ibandronato (Bonivia®). Se calcula que más de 190 millones de recetas de bifosfonatos orales se dispensan por todo el mundo, lo que supone un número muy elevado de pacientes, por este motivo debemos tener un especial interés por conocer los riesgos y las posibilidades de tratamiento en estos sujetos. Pazianas¹¹, Koshla²⁸, Marx²⁹, Hess³⁰ y Mavrokokki³¹ han publicado recopilaciones de casos clínicos de ONB producidos exclusivamente por bifosfonatos orales. Según estos trabajos, podemos observar que el número de pacientes afectados por ONB es un porcentaje muy pequeño del global de los que toman estos fármacos. Se calcula que el riesgo está en torno 1/10.000 ó 1/100.000 pacientes por año de tratamiento.

En cuanto a la edad media de aparición, ésta también varía según el artículo revisado, siendo el período de mayor riesgo entre los 45 y 83 años, con una edad media de aparición de 61 años^{20,22}.

Para la mayoría de los autores es una lesión que aparece más frecuentemente en mujeres que en hombres, pero habría que estudiar si esto es debido a una mayor predisposición a sufrir estas lesiones por parte de las mujeres o se debe realmente al mayor consumo de bifosfonatos por parte de las mujeres²².

Tratamiento

No existen protocolos eficaces para la curación de las lesiones. El tratamiento, por tanto, va dirigido fundamentalmente a eliminar el dolor, controlar la infección de los tejidos blandos y el hueso y evitar o disminuir la progresión de la necrosis ósea. En la bibliografía consultada encontramos protocolos terapéuticos que se extraen de las opiniones y consenso entre expertos y que incluyen medidas terapéuticas como antibiótico-terapia,

desbridamiento, colutorios antisépticos, oxígeno hiperbárico e incluso mandibulectomías o maxilectomías⁵. Nuestros esfuerzos deberán centrarse más en aplicar medidas preventivas para evitar la aparición de ONB, ya que su tratamiento es complejo y poco eficaz.

Vamos a presentar en este texto un protocolo que reúna y resuma todas las directrices consultadas en la bibliografía, siguiendo el esquema del protocolo realizado por el doctor Bagán y el comité de expertos²¹ y remarcando los aspectos alrededor de los cuales existe mayor controversia.

Prevención

Antes de iniciar el tratamiento con bifosfonatos:

Todo paciente que vaya a iniciar un tratamiento con bifosfonatos de forma intravenosa, deberá someterse a un examen dental por su odontólogo/estomatólogo antes de comenzar el mismo. También es aconsejable que se sometan a este examen dental aquellos pacientes que vayan a recibir el tratamiento con bifosfonatos orales antes de los 3 primeros meses del comienzo de la terapia. En este examen el odontólogo deberá tener en cuenta las siguientes recomendaciones:

Realizar al paciente una serie periapical completa y una panorámica. Detectar posibles focos de infección ya existentes o potenciales, y si los hay, eliminarlos antes de comenzar el tratamiento con bifosfonatos. Aquellos dientes de dudoso pronóstico debido a la patología periodontal, deberán ser extraídos antes de iniciar el tratamiento. En los otros dientes con patología periodontal, eliminaremos las bolsas para facilitar una mejor higiene.

Eliminar caries y restauraciones defectuosas.

Revisar ajuste, estabilidad y oclusión de las prótesis. Algunos autores incluso recomiendan realizar rebases blandos en las prótesis removibles.

Profilaxis e instrucciones de higiene y de los posibles signos precoces de la osteonecrosis.

Establecer visitas de control cada 3 ó 6 meses.

Durante el tratamiento con bifosfonatos

El panel español de expertos publicó en la revista Medicina Oral Patología Oral Cirugía Bucal en el año 2007²¹ una serie de recomendaciones que se subdividían en función de la vía de administración del fármaco: (Tabla 5)

Endovenosos: revisiones cada 6 meses. En caso de encontrar caries o enfermedad periodontal activa se acortará el periodo de las revisiones. Revisar bien la encía para buscar inicio de úlceras. Las recomendaciones en función del tipo de tratamiento serían las siguientes.

Periodoncia: realizar detartrajes sin problemas. Los raspados y alisados radiculares solo se llevarán a cabo en casos excepcionales estando la cirugía periodontal totalmente contraindicada.

Conservadora: No existen problemas de ningún tipo aunque se ha publicado algún caso de ONB por endodoncia³⁰.

Prótesis: Realizar prótesis fija cuando sea posible y en caso de confeccionar prótesis removible vigilar atentamente las posibles úlceras de decúbito.

Implantes: Totalmente contraindicados.

Exodoncias: Solo en los casos en los que sean inevitables.

Ortodoncia: No es aconsejable, ya que no se produce reabsorción ósea debido a la inactividad de los osteoclastos y por lo tanto se dificulta el movimiento dental.

Orales: Las revisiones se realizarán con la misma periodicidad que en otros pacientes sanos, siendo las peculiaridades de tratamiento en estos pacientes las siguientes:

Tipo de tratamiento	Bifosfonatos orales	Bifosfonatos IV
Conservadora	Sin problemas	Sin problemas
		Endodoncia con precaución
Prótesis	Sin problemas	Fija a ser posible
Periodoncia	Con precaución	Detartrajes sin problemas
		RAR con precaución
		Cirugía contraindicada
Implantes	Con precaución	Contraindicados
Exodoncias o cirugías	Con precaución	Contraindicadas
Ortodoncia	Con precaución	Con precaución

Tabla 5. Posibilidad de tratamiento en pacientes medicados con bifosfonatos.

Ortodoncia: Ocurre lo mismo que en los endovenosos. Se deberá minimizar las exodoncias, realizando movimientos pequeños que ejerzan poca presión sobre el hueso.

Cirugías: se dividirán los pacientes en función de los factores de riesgo que presenten. Los dos factores de riesgo que tendremos en cuenta serán el tiempo de tratamiento y el tratamiento adicional con inmunosupresores (corticoides, azatioprina, ciclofosfamida). Según esto, podemos clasificar dos grupos:

Grupo 1: menos de 3 años de tratamiento y sin inmunosupresores. Podemos realizar tratamiento quirúrgico sin problemas ni medidas especiales.
Grupo 2: más de 3 años de tratamiento y/o tratamiento con inmunosupresores. Informar a los pacientes de los posibles riesgos firmando éstos un consentimiento informado en caso de aceptar el tratamiento. Muchos autores aconsejan la retirada del medicamento 3 meses antes de la operación y hasta la curación. Además de esto habrá que prestar especial atención a la profilaxis antibiótica y los enjuagues con clorhexidina. También podemos valernos del análisis del CTX aunque no está demostrado su valor pronóstico⁸.

Siempre intentaremos aplicar la menor cantidad de anestésico posible para nuestros tratamientos y si es sin vasoconstrictor mejor, para evitar así la posible necrosis de la mucosa debido al anestésico.

Extracción o cirugía durante el tratamiento con bifosfonatos

Es importantísimo evitar en la medida de lo posible las extracciones en pacientes que reciben tratamiento con bifosfonatos. Si no quedara otro remedio y nos vemos obligados a realizar una extracción, deberíamos seguir estrictamente las siguientes recomendaciones:

Realizar la extracción lo más atraumáticamente posible, valorando la posibilidad de efectuar una sutura del alveolo para favorecer la posterior cicatrización.

Profilaxis antibiótica con amoxicilina/ácido clavulánico (875/125 mg 3 veces por día) o clindamicina (300 mg 3 ó 4 veces al día) desde dos días antes de la extracción y durante 10 días después de la extracción³².

Enjuagues con clorhexidina al 0,12% dos veces al día durante quince días. Revisión de la evolución de la intervención por el odontólogo hasta la curación total de la mucosa.

Existe mucha controversia en torno a la posibilidad de suspender temporalmente el tratamiento con bifosfonatos antes y después de realizar tratamientos agresivos como exodoncias o cirugías. No existe evidencia alguna de que esta medida sea efectiva, teniendo en cuenta que los bifosfonatos son absorbidos por el hueso y se acumulan durante años, además

los beneficios que aportan estos medicamentos son innegables. En caso de retirar la medicación, ésta se realizará 2 ó 3 meses antes de la intervención y hasta que se haya comprobado la total cicatrización de la lesión^{5,21}.

Tratamiento de pacientes con ONB

Como hemos explicado a lo largo de todo el texto lo fundamental es prevenir la aparición de las necrosis ya que las posibilidades terapéuticas son poco eficaces. El tipo de tratamiento se decidirá en función de la extensión y número de lesiones de osteonecrosis existentes de la siguiente manera:

Tratamiento conservador (lesiones de pequeño tamaño)

Lo ideal sería realizar un cultivo y un análisis microbiológico para establecer un tratamiento durante 10-15 días con el antibiótico adecuado, junto a enjuagues con clorhexidina (una vez cada 12 horas durante 1 mes). En caso de no realizar antibiograma o de que la flora sea la habitual, se recomienda usar amoxicilina/ácido clavulánico 875/125 mg o clindamicina 300 mg.

También es aconsejable la realización de irrigaciones del lecho necrótico expuesto por parte del profesional sanitario con clorhexidina al 0,12 % una vez cada 72 horas durante 4 semanas. Cuando haya pasado un mes volveremos a reevaluar al paciente y si no hubiera mejorado habría que plantearse medidas terapéuticas más agresivas.

Tratamiento agresivo (lesiones grandes o pequeñas que no mejoran con tratamiento conservador)

Realizaremos una intervención quirúrgica para eliminar la zona de hueso necrótico, dependiendo su extensión del tamaño de la lesión. Eliminaremos espículas óseas o bordes cortantes que puedan dañar la mucosa. El tratamiento quirúrgico se llevará a cabo con anestesia local o general según la zona, el tamaño de la lesión y el tipo de paciente. Las modalidades de tratamiento quirúrgico serán de menor a mayor agresividad curetaje, secuestrectomía, desbridamiento y mandibulectomías o maxilectomías⁶. Existe también mucho debate sobre la suspensión o no del tratamiento con bifosfonatos cuando se presentan las lesiones de ONB. Esto quedará siempre a criterio del clínico. Por lo general, los autores aconsejan la suspensión de la misma^{12,21,27,33}, siendo decisión del especialista su reanudación en caso de enfermedad ósea activa valorando el riesgo / beneficio. También deberá valorarse la eliminación de corticoides en el caso de que se estuvieran utilizando como terapia de mantenimiento. Los que están en contra de detener la medicación^{5,12} se basan en que la vida media de los bifosfonatos en hueso es de al menos 12 años, así que, deteniendo la medicación únicamente mejoraríamos el efecto antiangiogénico.

Otra medida terapéutica que algunos autores aconsejan es la aplicación de oxígeno hiperbárico, igual que se hace en las osteorradionecrosis, pero se ha visto que esta medida es poco eficaz, probablemente por el efecto antiangiogénico que tienen los bifosfonatos³⁴.

También resulta controvertida la eficacia de los antibióticos, ya que éstos, si son aplicados por vía sistémica, son incapaces de penetrar en las zonas de hueso necrótico, por lo que únicamente serían útiles para tratar las celulitis que rodean a la lesión¹⁸.

Es importante mencionar también, que cualquier lesión de ONB debe ser notificada al Centro Autonómico de Farmacovigilancia correspondiente.

Cuestionario

Nombre las principales vías de administración de los bifosfonatos y las aplicaciones de cada una. Cite algunos ejemplos.

Cite los principales factores que determinan el mecanismo etiopatogénico de la osteonecrosis por bifosfonatos.

¿Cuál es la incidencia de la osteonecrosis por bifosfonatos? ¿es ésta igual

para las diferentes vías de administración del medicamento?

¿Qué factores del propio paciente determinan un mayor riesgo de padecer esta patología?

Describe las características fundamentales de las lesiones de ONB. ¿Qué pruebas diagnósticas deberíamos solicitar?.

¿Con que lesiones es importante hacer un diagnóstico diferencial?

¿Es posible realizar una exodoncia a un paciente que esté siendo medicado con bifosfonatos?. Cite las diferentes posibilidades en función de la vía de administración.

¿En el caso de llevar a cabo una cirugía en un paciente medicado con bifosfonatos que medidas de prevención debemos adoptar?

¿Cuáles son las medidas terapéuticas que debemos aplicar sobre un paciente que presenta lesiones de ONB?

¿Es necesario retirar la medicación con bifosfonatos a un paciente que vaya a someterse a un acto odontológico traumático? ¿y en un paciente con lesiones de ONB?

Dirigirse a: www.esorib.com

Bibliografía

Melo MD, Obeid G. Osteonecrosis of the jaws in patients with a history of receiving bisphosphonate therapy. *J Am Dent Assoc* 2005;136(12):1675-81.

Timoleón Anguita C, Jaime Arturo P, Ivan Roa E, Germán Laissle C. Osteonecrosis asociada al uso de bifosfonatos: A propósito de un caso clínico. *Rev Med Chil* 2006;134(9):1161-5.

Jimenez Soriano Y, Bagan JV. Los Bifosfonatos, nueva causa de osteonecrosis maxilar por fármacos: Situación actual. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2005 Jul 1;10 Suppl2:E88-91.

Wang J, Goodger NM, Pogrel MA. Osteonecrosis of the jaws associated with cancer chemotherapy. *J Oral Maxillofac Surg* 2003; 61: 1104-07.

García JA, López S, García B, Rodríguez L. Osteonecrosis of the jaw as an adverse bisphosphonate event: Three cases of bone metastatic prostate cancer patients treated with zoledronic acid. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2007;12:E351-6.

Bagan JV, et al. Tratamiento de la osteonecrosis de los maxilares por bifosfonatos. En: *Osteonecrosis de los maxilares por bifosfonatos*. Valencia: Medicina oral S.L., 2008: 71-84.

Weitzman R, Sauter N, Eriksen EF, et al. Critical review: update recommendation for the prevention, diagnosis and treatment of osteonecrosis of the jaw in cancer patients. May 2006. *Critical Rev Oncol Hematol* 2007 May; 62(2):148-52.

Bagan JV, et al. Prevención de la osteonecrosis de los maxilares (ONM) en pacientes tratados con bifosfonatos. Revisión periódica y tratamiento odontológico. En: *Osteonecrosis de los maxilares por bifosfonatos*. Valencia: Medicina oral S.L., 2008: 102-108.

Migliorati CA, Casiglia J. Managing the care of patients with bisphosphonate-associated osteonecrosis. *J Am Dent Assoc* 2005;136(12):1658-67.

Otomo-Corgel J. Implants and oral bisphosphonates: risk business?. *J Periodontol* 2007;78(3):373-375.

Pazianas M, Miller P, Blumentals WA. A review of the literature on osteonecrosis of the jaw in patients with osteoporosis treated with oral bisphosphonates: prevalence, risk factors, and clinical characteristics. *Clin Ther* 2007;29:1548-58

Dimitrakopoulos I, Magopoulos C, Karakasis D. Bisphosphonate-induced avascular osteonecrosis of the jaws: a clinical report of 11 cases. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2006;35:588-93.

Merigo E, Manfredi M, Meleti M. Jaw bone necrosis without previous dental extractions associated with the use of bisphosphonates (pamidronate and zoledronate): a four-case report. *J Oral Pathol Med* 2005;34(10):613-7.

Coscon FP, Helfrich MH, Van't Hof R. Protein geranylation is required for osteoclast formation, function and survival: inhibition by bisphosphonates and GGTI-298. *J Bone Miner Res* 2000 Aug; 15(8): 1467-76.

Dixon RB, Tricker ND, Garetto LP. Bone turnover in elderly canine mandible and tibia. *J Dent Res* 1997; 76:336.

Sanna G, Pedra L. Bisphosphonates and jaw osteonecrosis in patients with advanced breast cancer. *Ann Oncol* 2006 Oct; 17(10):1512-6.

Pastor D, Garatea J. Osteonecrosis of the jaws and bisphosphonates. Report of three cases. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2006;11:E76-9.

Lobato JV, Rodrigues JM. Maxilla osseus sequester and oral exposure: Effects of the

treatment of multiple myeloma with bisphosphonates. *Acta Med Port* 2007;20:185-93.

Deckers MM, Van Beek ER, Van der Pluijm G, Wetterwald A, et al. Dissociation of angiogenesis and osteoclastogenesis during endochondral bone formation in neonatal mice. *J Bone Miner Res* 2002 Jun; 17(6):998-1007.

Michael R, Markiewicz BS. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws: A review of current knowledge. *J Am Dent Assoc* 2005;136(12):1669-74.

Bagán JV, 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.

Merigo E, Manfredi M. Bone necrosis of the jaws associated with bisphosphonate treatment: a report of twenty-nine cases. *Acta Biomed* 2006;77:109-17.

Ruggiero SL, Drew SJ. Osteonecrosis of the jaws and bisphosphonate therapy. *J Dent Res* 2007 Nov;86(11): 1013-21.

Ruggiero SL, Fantasia J, Carlson E. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: Background and guidelines for diagnosis, staging and management. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2006 Oct; 102 (4): 433-41.

Bagan JV, Jimenez Y, Díaz M, Murillo J. Osteonecrosis of the jaws in intravenous bisphosphonate use: Proposal for a modification of the clinical classification. *Oral Oncol* 2008 Aug 18.

Marx RE, 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(11): 1567-75.

Bravo LA. Biología del movimiento dentario. En: *Manual de Ortodoncia*. Madrid: Síntesis, 2003:233-244.

Khosla S, Burr D, Cauley J, Dempster DW, et al. 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 Oct; 22(10): 1479-91.

Capsoni F, Longhi M, Weinstein R. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: the rheumatologist's role. *Arthritis Research and Therapy* 2006; 8: 219-225.

Hess LM, Jeter JM, Benham-Hutchins M, Alberts DS. Factors associated with osteonecrosis of the jaw among bisphosphonate users. *The American Journal of Medicine* 2008;121:475-483.

Mavrokokki T, Cheng A, Stein B, Goss A. Nature and frequency of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws in Australia. *J Oral Maxillofac Surg* 2007; 65: 415-23.

Montefusco V, Gay F, Spina F. Antibiotic profilaxis before dental procedures may reduce the incidence of osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma treated with bisphosphonates. *Leukemia and Lymphoma* 2008; 49(11): 2156-62.

Magopoulos C, Karakinaris G, Tehocides Z, et al. Osteonecrosis of the jaws due to bisphosphonate use. A review of 60 cases and treatment proposals. *Am J Otolaryngol* 2007 May-Jun; 28(3): 158-63.

Marx RE, Cillo JE, Ulloa JJ. Oral bisphosphonate-induced osteonecrosis: risk factors, prediction of risk using serum CTX testing, prevention and treatment. *J Oral Maxillofac Surg* 2007; 65: 2397-2410.