

## Uso de bifosfonatos asociado a riesgo de osteonecrosis en maxilares

### *Use of Bisphosphonates Associated with Risk of Osteonecrosis in Jaws*

Alexis A. Sánchez López,\* Yadira Ruiz Vargas,\*\* Deni Avilés Alonso,\*\* Roxana Cepeda Uribe,\*\* Gabriela García Morales\*\*

#### **Resumen**

Los bifosfonatos son fármacos de rutina que se emplean en las unidades de medicina familiar; son utilizados en el manejo de osteoporosis, lesiones osteolíticas asociadas a metástasis óseas, mieloma múltiple, hipercalcemia maligna y enfermedad de Paget. Investigaciones sobre este grupo de medicamentos han asociado la osteonecrosis de maxilares al uso de bifosfonatos; es importante, que el médico familiar tenga presente esta relación para realizar las actividades preventivas necesarias. La coordinación entre medicina familiar y estomatología en el manejo de estos pacientes es esencial.

**Palabras clave:** bifosfonatos, osteonecrosis, osteoporosis

#### **Summary**

Bisphosphonates are routinely used drugs in Family Medicine units, in the management of osteoporosis, osteolytic lesions associated with bone metastases, multiple myeloma, malignant hypercalcemia and Paget's disease. Research on this group of drugs has associated jaws' osteonecrosis with the use of bisphosphonates; it is important that the Family Physician be mindful of this relationship in order to carry out the necessary preventive activities. Coordination between Family Medicine and stomatology in the management of these patients is essential.

**Keywords:** bisphosphonates, osteonecrosis, osteoporosis

Recibido: 20/05/2019  
Aceptado: 29/10/2019

\*Instituto Mexicano del Seguro Social, Acapulco, Guerrero, México.  
\*\*Unidad de Medicina Familiar No. 2, Instituto Mexicano del Seguro Social, Acapulco, Guerrero, México.

Correspondencia:  
Gabriela García Morales  
gabygarcia\_morales@hotmail.com

Sugerencia de citación: Sánchez López AA, Ruiz Vargas Y, Avilés Alonso D, Cepeda Uribe R, García Morales G. Uso de bifosfonatos asociado a riesgo de osteonecrosis en maxilares. *Aten Fam.* 2020;27-(1):43-46. <http://dx.doi.org/10.22201/facmed.14058871p.2020.1.72284>

### Introducción

La finalidad del presente artículo, es informar al médico familiar de la importancia del trabajo coordinado con estomatología cuando se indica manejo con bifosfonatos. La valoración odontológica y su tratamiento puede prevenir focos de infección presentes en la cavidad oral de los pacientes, con ello, pueden evitarse extracciones dentales durante el tratamiento con bifosfonatos, esto puede disminuir el riesgo de osteonecrosis en maxilares.

### Definición

Los bifosfonatos son medicamentos utilizados como tratamiento de primera línea para osteoporosis o metástasis de neoplasias malignas en los huesos; los prescriben, principalmente, médicos especialistas en medicina familiar, reumatología, ginecología y traumatología.<sup>1</sup>

Una de las complicaciones graves que puede desencadenarse en personas que usan bifosfonatos es la osteonecrosis de maxilares.<sup>2,3</sup>

La osteonecrosis de maxilares relacionada con medicamentos es una afección poco frecuente, puede ocurrir después de la exposición a agentes utilizados para prevenir complicaciones óseas como bifosfonatos o tratamiento con agentes inhibidores de angiogénesis. Se manifiesta clínicamente por hueso expuesto, caracterizado por una fístula intraoral o extraoral en la región maxilofacial, con duración mayor a ocho semanas y sin antecedentes de radioterapia en maxilares o enfermedad metastásica. Las características de presentación incluyen ulceración, dolor, movilidad dental y pueden estar presentes datos de infección como inflamación.<sup>4-7</sup>

Anatómicamente estas lesiones se manifiestan de forma frecuente en el

maxilar inferior, por lo general, en áreas de prominencias óseas donde la mucosa es delgada como los torus, exostosis óseas y cresta milohioidea.<sup>8-9</sup>

### Antecedentes

Los primeros casos de osteonecrosis maxilar relacionada con bifosfonatos se publicaron a principios del siglo XXI, y fueron descritos por primera vez por Marx, quien, en 2003, publicó una serie de 36 casos de exposición ósea maxilar por bifosfonatos, acentuando la importancia sobre esta posible complicación.<sup>2</sup>

En 2004, Ruggiero y cols.<sup>9</sup> reportaron 63 casos de osteonecrosis de maxilares asociada al uso de bifosfonato, en los cuales la característica de presentación fue osteomielitis refractaria a tratamiento.

El 70% de los casos de osteonecrosis asociada a bifosfonatos se presenta después de un procedimiento quirúrgico dentoalveolar; por lo anterior, se recomienda suspender el tratamiento con bifosfonatos antes de llevar a cabo algún procedimiento quirúrgico odontológico. La interrupción terapéutica posterior a extracción dental no ha demostrado disminuir el riesgo de osteonecrosis.<sup>10,11</sup>

Los bifosfonatos orales deben suspenderse tres meses antes y tres meses después de una cirugía dental invasiva, cuando las condiciones sistémicas lo permiten. Estas medidas preventivas se realizan con poca frecuencia, exponiendo al paciente a un riesgo que afectará de forma importante su salud.<sup>12-14</sup>

Otros medicamentos como denosumab, sunitinib, sorafenib, bevacizumab y sirolimus también están asociados con el desarrollo de osteonecrosis.<sup>12</sup>

### Fisiopatología

La patogenia no se conoce bien, sin embargo, se considera que la osteonecrosis

es resultado de la interrupción en el suministro vascular o necrosis avascular; por lo tanto, la inhibición de la angiogénesis figura como hipótesis principal en la fisiopatología. Clínicamente, inicia con una úlcera que puede ser traumática o aftosa, en la que hay una interrupción del suministro sanguíneo desde la capa perióstica hasta el hueso cortical superficial poco vascularizado y una posible infección secundaria. La base ósea desvitalizada y secundariamente infectada impide la resolución de la úlcera.<sup>6-9</sup>

### Clasificación

La osteonecrosis de maxilares relacionada con bifosfonatos se clasifica en cuatro grupos según la gravedad, ver tabla 1.<sup>12,14</sup>

### Cuadro clínico

Si se realiza una extracción dental en pacientes que ingieren bifosfonatos, el médico familiar debe estar atento a los datos clínicos que puedan indicar un proceso de osteonecrosis. Estos datos comienzan con datos de alveolitis refractaria al tratamiento que progresa hacia la osteomielitis con secuestro y exposición ósea, inflamación y supuración en el área afectada.<sup>14-15</sup>

La sintomatología incluye dolor, inflamación, infección de tejidos blandos, movilidad dental, drenaje, sensación de pesadez e incluso anestesia de la rama mandibular del nervio trigémino. El dolor y los signos de infección conforman el cuadro clínico más frecuente informado por los pacientes, pero la osteonecrosis puede ser asintomática.<sup>14-17</sup>

Los elementos claves para poder diagnosticarla son antecedente de uso de bifosfonatos, sin antecedente de radioterapia en el área de cabeza y cuello, presencia clínica de exposición ósea dolorosa persistente por más de ocho semanas

**Tabla 1. Estadificación de osteonecrosis de maxilares relacionada con medicación**

Etapa de alarma	Descripción de la lesión
Etapa 0	No hay aparente hueso necrótico expuesto Hipoestesia o entumecimiento del labio inferior Fístula intraoral Bolsillo periodontal profundo Lesiones osteolíticas pequeñas en radiografía
Etapa 1	Hueso expuesto necrótico Asintomático Sin infección
Etapa 2	Hueso expuesto necrótico Dolor y eritema Con o sin descarga purulenta
Etapa 3	Etapa 2 más: Extensión de hueso expuesto necrótico Fracturas patológicas Fístula extraoral Comunicación oral antral u oral nasal Extensión de osteólisis

**Tabla 2. Estrategias de tratamiento específicas en cada etapa**

Etapa	Tratamiento
En riesgo	No requiere ningún tratamiento. El paciente debe ser informado del riesgo de desarrollar osteonecrosis
Etapa 0	Tratamiento sintomático y conservador de otros factores locales como caries y enfermedad periodontal Manejo sistémico con medicamentos para el dolor y control de la infección con antibióticos Estrecha vigilancia por potencial progresión a una etapa más severa
Etapa 1	Tratamiento médico, incluido uso de enjuagues antimicrobianos orales (clorhexidina al 0.12%) No se requiere tratamiento quirúrgico inmediato
Etapa 2	Uso de enjuagues antimicrobianos en combinación con tratamiento sistémico con antibióticos
Etapa 3	Cirugía en combinación con antibióticos

sin señales de cicatrización, evidencia histológica de osteonecrosis y ausencia de cualquier evidencia histológica de neoplasia.<sup>14-17</sup>

El diagnóstico diferencial incluye otras afecciones clínicas, como osteítis alveolar, sinusitis, gingivitis, periodontitis, patosis periapical y algunas formas de displasia cemento ósea que muestran secuestro secundario.<sup>17</sup>

### Tratamiento

Los principales objetivos en el tratamiento de osteonecrosis maxilar son: controlar la infección, el dolor, la extensión de la lesión y el desarrollo de nuevas áreas necróticas.<sup>18-22</sup>

Hay dos opciones para tratar la osteonecrosis maxilar, con antibióticos y antisépticos de forma conservadora, o mediante la remoción de hueso necrótico con diferentes grados de agresividad, desde desbridamiento exclusivo hasta resección segmentaria y la reconstrucción con colgajos libres pediculados, ver tabla 2.<sup>18-22</sup>

**Tratamiento conservador.** Los enfoques de manejo conservador incluyen mantener higiene oral óptima, eliminar enfermedades dentales y periodontales activas, aplicación de enjuagues bucales antibacterianos tópicos y terapia antibiótica sistémica.<sup>18-22</sup>

**Tratamiento quirúrgico.** La cirugía está indicada en pacientes cuya enfermedad no responde o se considera poco probable que responda a manejo conservador. Independientemente de la etapa de la enfermedad, se debe retirar el tejido óseo necrótico para facilitar la curación de los tejidos blandos.<sup>18-24</sup>

### Conclusiones

Antes de comenzar tratamiento con bifosfonatos en pacientes que lo requieran,

el médico familiar debe derivar a los pacientes al área de estomatología para valorar y eliminar focos de infección que pudieran presentarse en la cavidad oral, evitando así la necesidad de tener que realizar extracciones dentales durante el tratamiento.

En el caso de que el paciente estuviese bajo tratamiento con bifosfonatos y este requiera tener una extracción dental, el estomatólogo deberá manejar una adecuada interconsulta con el médico familiar, indicando así la suspensión de mínimo tres meses de ingesta de bifosfonatos antes de realizar la extracción dentaria para evitar el riesgo.

Cuando se realice una extracción dentaria bajo tratamiento con bifosfonatos, y si la persona presenta lesión con huesos expuesto en cavidad oral, con antecedente de más de ocho semanas sin cicatrizar, deberá ser derivado inmediatamente al servicio de estomatología.

Es importante que el médico familiar tenga presente la asociación entre osteonecrosis y uso de bifosfonatos, para evitar complicaciones que afectan la salud de las personas consultantes.

## Referencias

- Martínez Laguna D, Sancho Almela F, Cano Collado E, Gardeñes Morón JM, Morró Pla J, Cos Claramunt FX. Uso adecuado en Atención Primaria de los fármacos antirresortivos frente a la osteoporosis. *Rev Osteoporos Metab Miner.* 2011;3:77-83.
- Marx RE. Pamidronate (Aredia) and Zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. *J Oral Maxillofac Surg.* 2003; 61: 1115-1117.
- Peixe M, Martins Curi M, Esteveo Costa B, Henrique Koga D, Lopes Cardoso C. Estudo retrospectivo da osteonecrose dos maxilares associada ao uso de bisfosfonatos sem exposição óssea clínica. *SALUSVITA Bauru.* 2018;37(4):867-878.
- McLeod NMH, Davies BJB, Brennan PA. Bisphosphonate osteonecrosis of the jaws; an increasing problem for the dental practitioner. *Br Dent J.* 2007;203(11):641-644.
- Vahtsevanos K, Kyrgidis A, Verrou E, Katodritou E, Triaridis S, Andreadis CG, et al. Longitudinal cohort study of risk factors in cancer patients with bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *J Clin Oncol.* 2009;27(32): 5356-62.
- Khan AA, Morrison A, Hanley DA, Felsenberg D, McCauley LK, O’Ryan F, et al. Diagnosis and management of osteonecrosis of the jaw: a systematic review and international consensus. *J Bone Miner Res.* 2015;30:3-23.7. Ruggiero SL, Dodson TB, Fantasia J, Goodday R, Aghaloo T, Mehrotra B, et al. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons Position Paper on Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw 2014 Update. *J Oral Maxillofac Surg* 2014; 72: 1938-1956.
- 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;63:1567-1575.
- Ruggiero SL, Mehrotra B, Rosenberg TJ, Engroff SL. Osteonecrosis of the jaws associated with the use of bisphosphonates: a review of 63 cases. *J Oral Maxillofac Surg.* 2004;62:527-534.
- Carneiro E, Vibhute P, Montazem A, Som PM. Bisphosphonate associated osteonecrosis mandibular. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2006;27:1096-97.
- Vescovi P, Campisi G, Fusco V, Mergoni G, Manfredi M, Merigo E, et al. Surgery-triggered and non-surgery-triggered Bisphosphonate related Osteonecrosis of the Jaws (BRONJ): a retrospective analysis of 567 cases in an Italian multicenter study. *Oral Oncology* 2011;47:191-194.
- Schwartz HC. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons Position Paper on Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw—2014 Update and CTX. *J Oral Maxillofac Surg.* 2014;73(3):377.
- Rodrigues Costa LL, Martins Mendes T, Souza Santos L, Costa Mendes PH. Análise do conhecimento e da conduta médica acerca da prevenção da osteonecrose dos maxilares pelo uso de bisfosfonatos. *Revista da Universidade Vale do Rio Verde.* 2019;17(1):1-8.
- Yoneda T, Hagino H, Sugimoto T, Ohta H, Takahashi S, Soen S, et al. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: position paper from the Allied Task Force Committee of Japanese Society for Bone and Mineral Research, Japan Osteoporosis Society, Japanese Society of Periodontology, Japanese Society for Oral and Maxillofacial Radiology, and Japanese Society of Oral and Maxillofacial Surgeons. *J Bone Miner Metab.* 2010;28:365-383.
- Barrientos Lezcano FJ, Peral Cagigal B, de la Peña Varela G, Sánchez Cuéllar LA, García Cantera JM, Serrat Soto A, et al. Osteonecrosis de los maxilares inducida por bifosfonatos: prevención y actitud terapéutica. *Rev Esp Cir Oral y Maxilofac.* 2007;29(5):309-317
- Saad F, Brown JE, Van Poznak C, Ibrahim T, Stemmer SM, Stopeck AT, et al. Incidence, risk factors, and outcomes of osteonecrosis of the jaw: integrated analysis from three blinded active-controlled phase III trials in cancer patients with bone metastases. *Annals of Oncology.* 2012;23(5):1341-1347.
- Phal PM, Myall RWT, Assael LA, Weissman JL. Imaging findings of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2007;28:1139-1145.
- Ramaglia L, Guida A, Lorio Siciliano V, Cuozzo A, Blasi A, Sculean A. Stage-specific therapeutic strategies of medication-related osteonecrosis of the jaws: a systematic review and meta-analysis of the drug suspension protocol. *Clin Oral Investig.* 2018;22:597-615.
- Hayashida S, Soutome S, Yanamoto S, Fujita S, Hasegawa T, Komori T, et al. Evaluation of the treatment strategies for medication-related osteonecrosis of the jaws (MRONJ) and the factors affecting treatment outcome: a multicenter retrospective study with propensity score matching analysis. *J Bone Miner Res.* 2017;32(10):2022-29.
- Ristow O, Ruckschloss T, Bodem J, Berger M, Bodem E, Kargus S, et al. Double-layer closure techniques after bone surgery of medication-related osteonecrosis of the jaw a single center cohort study. *J Cranio Maxillo Fac Surg.* 2018;46:815-824.
- Schiodt M, Vadhan-Raj S, Chambers MS, Nicolatou-Galitis O, Politis C, Coropciuc R, et al. A multicenter case registry study on medication-related osteonecrosis of the jaw in patients with advanced cancer. *Support Care Canc.* 2018;26:1905-1915.
- Aljohani S, Gaudin R, Weiser J, Troltszsch M, Ehrenfeld M, Kaeppler G, et al. Osteonecrosis of the jaw in patients treated with denosumab: A multicenter case series. *J Cranio Maxillo Fac Surg.* 2018;46(9):1515-25.
- Bedogni A, Saia G, Bettini G, Tronchet A, Totola A, Bedogni G, et al. Long-term outcomes of surgical resection of the jaws in cancer patients with bisphosphonate-related osteonecrosis. *Oral Oncology.* 2011;47:420-24.
- de Jesus, A, Sousa Filho F, Cardoso J, Cândia A, Simões C, de Farias J. Tratamento cirúrgico para osteonecrose dos maxilares induzida por bisfosfonatos: relatos de casos. *Revista Da Faculdade De Odontologia.* 2019;24(1):22-30.