



BIFOSFONATOS POR VÍA ORAL: CONSIDERACIONES EN EL ÁREA ODONTOLÓGICA

Doi: <http://dx.doi.org/10.35954/SM2015.34.2.4>

Tte.1°(O) Soledad Cabrera^a, Tte.1°(O) María José Rodríguez^b,
Tte.1°(O) María Fernanda Acevedo^c, Tte.1°(O) Gustavo Cabrera^d

a) Sub Jefa Técnica del CAP N°5

b) Odontóloga general del Liceo Militar

c) Odontóloga general de la Prefectura General

d) Odontopediatra del CAP N°2

RESUMEN

Los bifosfonatos, especialmente los administrados por vía intravenosa, han sido utilizados desde la década de los 90 para el tratamiento de enfermedades que involucran tejido óseo. Una de las complicaciones más frecuentes de su uso es la osteonecrosis de los maxilares. Los casos de osteonecrosis de mandíbula asociados a bifosfonatos son generalmente relacionados a traumas menores, por ejemplo la realización de extracciones dentarias y la consiguiente exposición de hueso al medio oral, aunque la etiopatogenia aún no está totalmente determinada. El tratamiento de estas lesiones es variado y se adecúa a la etapa en que se encuentran, aunque es primordial la prevención en cada una de ellas.

PALABRAS CLAVE: BIFOSFONATOS

OSTEONECROSIS DE LOS MAXILARES ASOCIADA A BIFOSFONATOS

REABSORCIÓN ÓSEA

INTRODUCCIÓN

En 1995, la Food and Drug Administration (FDA) aprobó el primer bifosfonato (BP). Los bifosfonatos (BPs) comprenden una clase de fármacos que actúan sobre el metabolismo óseo, sobre todo debido a su fácil y rápida combinación con los iones minerales, especialmente el calcio.

Sin embargo, los bifosfonatos (BPs) fueron sintetizados por primera vez en Alemania en 1865 (1).

Con el fin de adoptar una postura y discutir acerca de los BPs, sus indicaciones, contraindicaciones y consecuencias, son necesarios algunos requisitos:

El conocimiento profundo de la biología ósea, fisiopatología de los osteoclastos, osteoblastos, osteocitos y otras estructuras implicadas en la remodelación ósea.

Extenso y profundo conocimiento de los aspectos farmacológicos de los BPs a fin de evitar la creencia simplificada de "Estoy en contra o estoy a favor" (2).

Los BPs referidos como difosfonatos en el pasado, son fármacos sintéticos utilizados en el tratamiento de trastornos osteolíticos, incluyendo osteoporosis, metástasis de cáncer de mama, metástasis de cáncer de próstata, hipercalcemia maligna, enfermedad de Paget, metástasis ósea y mieloma múltiple (3, 4, 5, 6).

La remodelación ósea es un proceso fisiológicamente coordinado que implica la formación de hueso por los osteoblastos y la reabsorción ósea por los osteoclastos (7).

El desequilibrio entre estas dos entidades puede provocar anomalías esqueléticas caracterizadas por incrementos o disminuciones en la densidad ósea. A diferencia de otros huesos, los huesos de la mandíbula (proceso alveolar y periodonto) tienen relativamente alta vascularización, así como recambio y remodelación ósea debido al continuo estrés mecánico. Tales reparaciones y remodelaciones óseas son en gran medida aumentadas por la infección y/o el trauma (8, 9).

Los BPs controlan la remodelación ósea descontrolada, tienen por objetivo la restauración de la fisiología ósea para llevarla a la normalidad. No son anti-remodelación, sino que en su lugar modulan y controlan el proceso (2).

1. Composición química

Los BPs se dividen en dos categorías principales, nitrogenados y no nitrogenados. Ejemplos de BPs no nitrogenados son: el etidronato y el clodronato, mientras que el ácido zoledrónico, el pamidronato, el alendronato, el risedronato y el ibandronato son BPs nitrogenados (10, 11, 12). Estos últimos suelen ser hasta 10.000 veces más potentes que aquellos que no contienen nitrógeno (13).

Los BPs están completamente ionizados en la sangre a pH fisiológico (7,4). Por lo tanto, la unión a las proteínas plasmáticas es alta (14).

2. Mecanismo de acción

Los BPs, son análogos sintéticos del pirofosfato inorgánico (11,12,15). Éstos se unen ávidamente a la fase mineral inorgánica calcio/fosfato del hueso y no se hidrolizan por las pirofosfatasas tales como la fosfatasa alcalina y, por lo tanto, tienen un efecto sostenido en la reducción de la reabsorción ósea (8,11,16). A diferencia de los pirofosfatos, los BPs son resistentes a la degradación por hidrólisis enzimática, lo que explica su acumulación en la matriz ósea y su extremadamente larga vida media (14,16). Una vez unido a los cristales de hidroxiapatita, los BPs se liberan lentamente durante la resorción ósea y, posteriormente, son internalizados por los osteoclastos (16).

Los BPs, pertenecen a una clase de fármacos que aumentan la densidad ósea mediante la inhibición de la actividad osteoclástica, con ello alteran el equilibrio de la resorción ósea y la deposición, en favor de la deposición (17,18,19).

Además, se informó que los BPs ejercen un efecto antiproliferativo directo y efectos proapoptóticos en las células cancerosas, reduciendo así las metástasis óseas (10,14,20).

Los BPs orales son pobremente absorbidos por el tracto gastrointestinal (cerca de 10%) y se excreta sin cambios en gran parte por los riñones, pero si se administran

bifosfonatos que contengan nitrógeno (N-BPs) por vía intravenosa cerca del 50 % del medicamento llega al hueso (1,8).

Los BPs también, alteran la angiogénesis por la disminución de la producción del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) determinando de este modo efectos importantes en la calidad y cantidad de la vascularización del hueso, lo que altera la respuesta al trauma y a las infecciones (21).

Otros efectos producidos por los BPs incluyen: disminución de la producción de ácido láctico, inhibición de algunas enzimas lisosomales, disminución de la síntesis de prostaglandinas, así como la disminución de la multiplicación de los macrófagos (2).

Varios estudios afirman que los BPs ejercen acción específica sobre los osteoblastos, especialmente el clodronato que, en dosis relativamente bajas en comparación con la reducción de la resorción ósea, es capaz de afectar a la diferenciación de los osteoblastos, estimulando así la neoformación ósea. Los BPs promueven la secreción de los osteoblastos que inhiben la formación de osteoclastos y su actividad (2).

Los BPs no disminuyen la eficiencia del sistema inmune del paciente como lo hacen la inflamación y la respuesta inmunológica. Además, no sólo no disminuyen la proliferación celular, sino que no son citotóxicos para las células óseas (2). Sin embargo estudios realizados con ácido zoledrónico y pamidronato señalan que estos inhiben la quimiotaxis y el reclutamiento de los neutrófilos y la actividad de la NADPH oxidasa dosis dependiente. Los BPs tienen la capacidad de deprimir el sistema inmune innato por tiempo prolongado contribuyendo así, a la patogénesis de infecciones óseas (19).

La distribución de los BPs en el hueso está determinada por el flujo sanguíneo y favorece la deposición en los sitios del esqueleto sometidos a reabsorción activa.

Los BPs no se metabolizan en el ser humano independientemente de ser administrados por vía oral o intravenosa (9).

Luego de un procedimiento dental invasivo que provoca una disminución del pH, los BPs se acumulan en concentraciones que son directamente tóxicos para el epitelio oral (22,23).

3. Efectos adversos de los BPs

A pesar de ser muy eficaces para el tratamiento de múltiples patologías, han surgido una serie de problemas de seguridad. Los efectos secundarios comunes incluyen intolerancia gastrointestinal, pudiendo conducir al desarrollo de esofagitis, úlceras esofágicas y estenosis esofágica (lo que podría aumentar el riesgo de cáncer de esófago), osteonecrosis mandibular y maxilar relacionada a bifosfonatos (ONMRB), fracturas femorales atípicas, fractura subtrocantérea atípica y la fibrilación auricular (20,24,25).

OSTEONECROSIS MANDIBULAR RELACIONADA A LOS BIFOSFONATOS (ONMRB)

1. Definición y conceptos

En 2007 la Asociación Americana de Cirujanos Orales y Maxilofaciales (AACOM) describió la ONMRB como una reacción adversa y se define como la presencia de hueso alveolar necrótico expuesto que no se resuelve en un periodo de 8 semanas en un paciente que toma BPs, y que no ha recibido radioterapia en cabeza y cuello (26, 27,28,29).

El fenómeno denominado ONMRB (30), fue observado por primera vez después de la utilización de BPs potentes que contienen nitrógeno (31). Sin embargo, la génesis, la epidemiología y los factores que afectan el curso de esta enfermedad no están bien caracterizados. Hay pocos informes sobre la tasa de incidencia de ONMRB, y la incidencia acumulada reportada ha variado considerablemente en los estudios que difieren en el tipo de enfermedad que se está tratando, la población evaluada, y las metodologías aplicadas (32).

En 2002, FDA recibió informes de varios pacientes con cáncer tratados con BPs IV (ácido zoledrónico), que desarrollaron ONMRB. Los primeros casos de ONMRB que figuran en la literatura médica fueron: 36 descriptos por Marx (1); 63 por Ruggiero en 2004 (33); y 10 por Bagán en el año 2005 (34), aumentando a 20 en 2006. Estos efectos secundarios no se habían detectado en anteriores ensayos clínicos y sólo después de septiembre 2004 Novartis, junto con la FDA, advierten acerca de los efectos secundarios derivado de este medicamento.

Los BPs intravenosos son generalmente considerados más fuertes que los administrados por vía oral. Por lo

tanto, el uso de BP intravenosos es uno de los principales factores de riesgo para inducir ONMRB. Los BPs orales administrados durante períodos más largos de tiempo pueden tener efectos similares (6,10,35). El AZ es el más potente BPs en desarrollo clínico (7,19).

La ONMRB, es una entidad clínica relativamente rara pero severa, mientras que la patogénesis no se conoce hasta hoy, numerosas hipótesis fueron descritas en la literatura reciente. Estas hipótesis indican la naturaleza multifactorial de su desarrollo y como factores responsables los siguientes; administración a largo plazo de BPs nitrogenados por vía intravenosa en pacientes con cáncer, el comportamiento biológico de la mandíbula (la alta rotación del hueso alveolar, así como la exposición de la mandíbula al entorno exterior a través de los dientes y el ligamento periodontal), la propiedad antiangiogénica de BPs y por la toxicidad de estos en los tejidos blandos, entre otros. Como factores predisponentes encontramos: la co-administración de corticoesteroides, patologías que causan hipocalcificación de los huesos, la respuesta inmune comprometido que altera la cicatrización normal, la presencia de infección en la cavidad oral, mala higiene oral y cualquier trauma dentoalveolar como extracciones dentales, colocación de implantes, cirugía periodontal o periapical, etc. (la terapia con BPs en asociación con cirugía dentoalveolar tiene 7 veces más posibilidades de desarrollar ONMRB (1,33,36).

2. Epidemiología

De acuerdo a la literatura ONMRB afecta principalmente a personas mayores de 60 años de edad y a las mujeres con más frecuencia que a los hombres. Las enfermedades que con mayor frecuencia subyacen ONMRB es mieloma múltiple en primer lugar, a continuación, en orden de frecuencia, cáncer de mama, cáncer de próstata y la osteoporosis (37,38,39) y la terapia prolongada BPs también se han asociado con un mayor riesgo de ONMRB (21). La epidemiología no es clara, y la incidencia reportada varía ampliamente. En general, se estima que la necrosis se puede desarrollar en la mandíbula en aproximadamente 8-10 % de los pacientes con tumores malignos a los que se les administra BPs de alta potencia (tales como el AZ) por vía intravenosa, y en 0,01-0,1 % de las personas con osteoporosis que toman BPs de baja potencia (como el alendronato) por vía oral. Sin embargo, las tasas reportadas varían entre 0,004 % y 51 % (40).

La osteonecrosis afecta sólo a los huesos maxilares, ya que estos se someten a una mayor remodelación con respecto a todos los otros huesos del cuerpo debido a sus necesidades de competencia mecánica, y presentan una mayor absorción de BPs, que aquí se concentran de forma rápida y en mayor cantidad. Las partes más afectada es la mandíbula y, en particular, el hueso alveolar. Una explicación para este hecho sería también la presencia de dientes, como ocurre en los maxilares, situación única en el cuerpo donde hay huesos con una conexión sin obstáculos con el exterior (16,41). Además, los dientes pueden sufrir de enfermedad periodontal, abscesos, lesiones endodónticas, y otras lesiones que requieren el metabolismo óseo apropiado y suministro de sangre para recuperar la homeostasis. Cuando en el hueso ha habido una acumulación de BPs suficiente para alcanzar el umbral de toxicidad para la actividad osteoclástica y la inhibición de la migración, si el daño quirúrgico o inflamatorio se establece, el hueso alveolar es incapaz de reaccionar (8, 9,21).

3. Etiología y patogenia

La etiología de la ONMRB sigue siendo incierta. Inicialmente, cuando la condición se definió como osteonecrosis relacionada con BPs de la mandíbula (ONMRB) sus similitudes con la osteonecrosis inducida por la radiación llevó a la hipótesis de que la condición comenzaba con necrosis estéril del hueso de la mandíbula. Por lo tanto, el término osteonecrosis fue utilizado de otra forma reservada para la muerte del hueso estéril, por lo general a causa de suministro de sangre alterada. En ese momento, se especuló que los BPs podrían causar osteonecrosis a través de efectos sobre los vasos sanguíneos en el hueso, posiblemente por la inhibición de crecimiento endotelial vascular. Más tarde, se sugirió que la condición no comienza como una forma de osteonecrosis clásico, sino como una osteomielitis desde el principio (14,40) Rasmusson et al. sugieren que el término osteonecrosis debe evitarse y sustituirse por el término osteomielitis de la mandíbula asociada a BPs, que refleja mejor la etiología (14).

La contaminación bacteriana con *Actinomyces* y *Staphylococcus* (cepas encontradas en la enfermedad periodontal y los abscesos periodontales) pueden jugar

un papel en el mantenimiento de lesiones osteomielíticas, y como el tejido óseo maxilofacial que contiene BPs se reabsorbe lentamente, es posible que el hueso contaminado no se pueda eliminar lo suficientemente rápido para prevenir el desarrollo de la osteomielitis crónica (9,14).

En conjunción con la infección, la disminución del flujo sanguíneo puede llevar al desarrollo de hueso expuesto en la boca que no cicatriza (20,41).

El papel antiangiogénico de los BPs es aún poco conocido, y la ONMRB ocurre a pesar del uso de antibióticos en algunos casos. Una explicación podría ser el hecho de que la contaminación bacteriana mantiene la osteomielitis crónica de los maxilares. Otra explicación es quizás la reducción de la microcirculación de la encía, causando que el tejido blando sea incapaz de curar (14).

De acuerdo con la literatura reciente, la supresión de la angiogénesis puede jugar un papel significativo en el desarrollo de ONMRB. Sobre la base de esta evidencia, Vincenzi et al. evaluaron el papel del factor de crecimiento endotelial vascular (FCEV) como un marcador predictivo de ONMRB y se encontraron disminuidos los niveles circulantes de FCEV en el día 7 y 21 después de la primera administración de BPs nitrogenados; por lo tanto, los autores concluyeron que las propiedades anti-angiogénicas de los BPs nitrogenados están directamente vinculados a la patogénesis de ONMRB y los niveles de FCEV en suero podrían representar un marcador predictivo eficaz temprano (8,16).

En un estudio realizado por Beninate y col, sobre 51 pacientes con ONMRB el evento principal desencadenante que conduce a ésta, era un procedimiento dental invasivo en el 61% de los pacientes, mientras que ningún acontecimiento traumático podría ser identificado en el 16% de los pacientes. ONMRB es más a menudo localizado en la mandíbula que en el maxilar superior (2: 1), por lo general es causada por un procedimiento dental quirúrgico (60-70% de los casos) o un trauma prótesis y es más raramente espontánea (38). Es más común en áreas con mucosa delgada, recubriendo prominencias óseas como torus, exostosis óseas y reborde milohioideo (8,23,42).

La exposición ósea puede ocurrir espontáneamente o, con mayor frecuencia producirse a raíz de un procedimiento dental invasivo. En 25 a 40% de los casos, la osteonecrosis aparece de manera espontánea, sin relación con un trauma en particular o condición de activación. Los casos espontáneos pueden atribuirse a las características anatómicas y fisiológicas, ya que normalmente se producen en la región posterior de la mandíbula donde la mucosa oral es delgada. Esta es la región más afectada, seguido por el maxilar posterior, y sobre todo luego de realizada una extracción dental (30,39,43).

4. Signos y síntomas

El signo más común de ONMRB es la exposición del hueso, y los pacientes suelen quejarse de dolor, hipoestesia, parestesia, fístulas, abscesos, inflamación y trismus (7,44). En las últimas etapas de ONMRB generalmente se observa una mandíbula infectada con zonas necróticas, mucosa oral inflamada y ulcerada, fístulas crónicas, movilidad dental, parálisis facial o impedimento del habla, la deglución y la alimentación (31,40,44). Según Lam et al., los hallazgos orofaciales comunes de ONMRB asociada a BPs son la mala cicatrización de heridas, y la ruptura de los tejidos blandos espontánea o post-quirúrgica, que lleva a la exposición ósea intraoral, necrosis del hueso y osteomielitis. Sin embargo, en algunos casos graves puede haber hallazgos orofaciales adicionales como dolor intenso, extenso secuestro de hueso y fístulas cutáneas (8).

En los casos espontáneos, el síntoma inicial más frecuente es una sensación desagradable en la boca (parestesia o sensación de ardor), con cambios graduales en la mucosa, progresando a úlceras de curación lenta. El dolor puede ser intenso y por lo general es causado por una infección del hueso necrótico por la flora bacteriana oral. Estos signos y síntomas pueden preceder a la evidencia clínica de la osteonecrosis y es esencial reconocerlos con el fin de tomar todas las medidas preventivas posibles, ya que la osteonecrosis es un trastorno progresivo que causa la exposición extensa de hueso de los maxilares y que puede resultar en secuestros de hueso.

Es importante saber que la osteonecrosis puede permanecer asintomática durante largos períodos de tiempo en ausencia de infección (43).

Los datos recientes sugieren que el daño en la mucosa

es el evento previo a la infección y la necrosis ósea posterior.

5. Clasificación

Según Ruggiero:

Los pacientes en la etapa 1 presentan hueso expuesto, pero asintomático y no tiene inflamación de los tejidos blandos o infección.

La etapa 2 se caracteriza por hueso expuesto con dolor asociado, inflamación del tejido blando adyacente o regional, o infección.

Los pacientes en la etapa 3 presentan fracturas patológicas, fístulas extraorales o hallazgos radiológicos de osteólisis de la mandíbula, además de los síntomas asociados a la etapa 2 (45, 46, 47).

Según la clasificación clásica de Ruggiero, la etapa más frecuentemente observada en el momento del diagnóstico es la 2. Este punto, común en los diferentes estudios realizados, se justifica porque la "exposición ósea simple" podría pasar desapercibida en muchos pacientes y sólo la aparición del dolor y/o los signos inflamatorios motivan a los pacientes a asistir a la evaluación de un especialista (48).

En 2012 Patel y otros publicaron una revisión sobre el tema y llegaron a la conclusión de que la evidencia disponible debe aceptar la existencia de ONMRB sin exposición ósea. En el mismo sentido, Fedele et al en un estudio multicéntrico europeo de 332 pacientes agrupados de cinco hospitales diferentes, observó que 96 pacientes (29,8 %) presentaron ONMRB sin exposición ósea. En estos pacientes la presentación clínica más frecuente fue el dolor (91,6 %) y las fístulas orales (51 %).

Varios informes independientes han destacado recientemente que la ONMRB no se presenta siempre con fenestración de mucosa oral y exposición de hueso necrótico.

La llamada "variante no expuesta de la osteonecrosis de mandíbula", informada inicialmente en 2008, se caracteriza por una serie de otras características clínicas de la mandíbula que se desarrollan en ausencia de exposición ósea franca. Estas incluyen dolor de maxilares sin otra causa aparente, fístula, dientes con movilidad, inflamación y, en casos avanzados, fractura patológica de la mandíbula.

Es de destacar que el diagnóstico de osteonecrosis no expuesta se basa en la exclusión de enfermedades mandibulares comunes, como las infecciones odontogénicas y otros trastornos óseos que se sabe causan manifestaciones similares. Se estima que la variante no expuesta puede representar hasta un tercio de todos los casos ONMRB, y que sólo la mitad de los casos con el tiempo pueden desarrollar la exposición ósea franca (49).

El estadio de ONMRB en el que no se detectan zonas de hueso expuesto aparente, hallazgos clínicos específicos o síntomas ha sido clasificado como estadio 0 (16,41,50).

6. Diagnóstico radiográfico

Los hallazgos radiológicos de ONMRB no son específicos y se encuentran en otras condiciones tales como osteomielitis, osteorradionecrosis y lesiones óseas metastásicas. De acuerdo con la literatura la constatación de imagen más común de la ONMRB es la esclerosis ósea. Otros hallazgos como osteólisis, inflamación de los tejidos blandos, la formación de hueso perióstico nuevo, radiolucidez periapical, fístula oroantral y secuestros, se corresponden con la presencia de la infección (8,51).

Las radiografías panorámicas como la ortopantomografía (OPT) no pueden distinguir adecuadamente entre la osteonecrosis y lesiones osteoblásticas metastásicas, pero es útil cuando una combinación de osteólisis y osteosclerosis está presente. La calidad de imagen en dos dimensiones dificulta la diferenciación de los márgenes entre el hueso necrótico y saludable, con el resultado de que las lesiones tempranas pueden pasar desapercibidas. Sin embargo, el consenso sugiere que las radiografías convencionales deben ser utilizadas de primera línea como parte de la investigación radiológica de rutina. En pacientes con ONMRB, la TC puede diagnosticar regiones osteolíticas y osteoescleróticas, dependiendo de la etapa de la enfermedad (51,52).

7. Consideraciones odontológicas

La prevención es una piedra angular para reducir la incidencia de ONMRB y antes de iniciar la terapia de BPs, el paciente debe ser referido para evaluación dental completa, con el fin de identificar y tratar cualquier posible fuente de infección. El inicio de la terapia con BPs

se debe retrasar por 4-6 semanas para permitir la cicatrización ósea adecuada.

El tratamiento de la ONMRB es generalmente difícil, por esta razón, la prevención juega un papel preponderante en el manejo de esta condición (53,54,55,56).

En el caso de que el paciente ya esté en tratamiento con BPs orales:

a. Los primeros 3 meses no son de riesgo para cualquier intervención dental. Los tratamientos no invasivos (rellenos, endodoncia, tallados, raspado radicular) pueden llevarse a cabo sin medidas específicas.

b. Si el paciente ha estado en tratamiento menos de 3 años, el riesgo cuando el paciente es sometido a cirugía suele ser mínimo, aunque debe ser advertido en el consentimiento informado de una posibilidad remota de ONMRB. El uso de otros medicamentos inmunosupresores tales como esteroides, agentes antiangiogénicos, o la presencia de enfermedades sistémicas concomitantes tales como la diabetes mellitus, aumenta el riesgo de ONMRB antes de la acción quirúrgica.

c. El paciente tratado durante más de 3 años tiene un mayor riesgo de ONMRB en caso de intervención quirúrgica. Sin embargo, la mayoría de los casos de ONMRB orales de acuerdo con la literatura se encuentran en los pacientes tratados durante 10 años. Antes de cualquier procedimiento invasivo, como la colocación de implantes, la mayoría de los autores consultados recomiendan hacer la intervención bajo profilaxis antibiótica con penicilina o metronidazol en combinación con una quinolona (en el caso de alergia a la penicilina). La clindamicina sola no se recomienda porque es ineficaz contra *Eikenella corrodens*, *Actinomices* y otras especies similares que con frecuencia colonizan la cavidad oral. También se recomienda realizar enjuagues de clorhexidina al 0,12% dos veces al día durante 15 días. La posibilidad de interrumpir el tratamiento con BPs orales 2 a 3 meses antes de la intervención y hasta la finalización de la osteointegración depende de la opinión del profesional que prescribe, teniendo en cuenta el costo/beneficio de discontinuar el uso de la droga.

Desde nuestro punto de vista, la interrupción del suministro de la droga no es muy útil, porque el efecto de BPs en el hueso se mantiene durante años. Por esta razón es conveniente llegar a un acuerdo entre los dentistas, los cirujanos bucomaxilofaciales y los médicos especialistas (reumatólogos, endocrinólogos, internistas, los médicos de familia, etc.) (57).

CONCLUSIONES

Los BPs son de los fármacos más prescritos en todo el mundo. Aunque es una enfermedad poco frecuente, el riesgo potencial de ONMRB debido a los BPs no debe ser descuidado (26,38). La educación del paciente en cuanto a los síntomas y signos iniciales de ONMRB es esencial. Si se diagnostica a tiempo, los resultados de los tratamientos ONMRB son favorables. Por lo tanto, los exámenes intraorales minuciosos y regulares son cruciales para la detección de las primeras etapas de las lesiones ONMRB. Procedimientos quirúrgicos conservadores, ambiente estéril, el uso adecuado de los desinfectantes orales, y los principios de antibióticos eficaces son las recomendaciones sugeridas a seguir en el tratamiento de pacientes en / con antecedentes de consumo de BPs (41).

SUMMARY

Biphosphonates (BPs), especially those administered intravenously, have been used since the 90s for the treatment of diseases involving bone tissue. One of the most frequent complications of its administration is maxillary osteonecrosis. Cases of mandible osteonecrosis associated to biphosphonates are generally related to minor trauma; for example, dental extractions and the subsequent exposure of bone to the oral environment, although the etiopathogenesis is not yet fully determined. Treatment for these lesions is varied and adapted to the stage of the said lesion, although prevention is of utmost importance in each one of them.

KEY WORDS: DIPHOSPHONATES

DSPHOSPHONATE-ASSOCIATED
OSTEONECROSIS OF THE JAW
BONE RESORPTION

BIBLIOGRAFÍA

- (1) Consolaro A. The use of bisphosphonates does not contraindicate orthodontic and other types of treatment! *Dental Press J Orthod* 2014; 19(4):18-26.
- (2) Kumar V, Sinha R. Evolution and etiopathogenesis of bisphosphonates induced osteonecrosis of the jaw. *N Am J Med Sci* 2013; 5(4):260-5.
- (3) Kalyan S, Wang J, Quabius E, Huck J, Wiltfang J, Baines J, et al. Systemic immunity shapes the oral microbiome and susceptibility to bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw. *J Transl Med* 2015; 13: 212.
- (4) Passeri LA, Bértolo MB, Abuabara A. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *Rev Bras Reumatol* 2011; 51(4):401-3, 407.
- (5) Borgioli A, Viviani C, Duvina M, Brancato L, Spinelli G, Brandi ML, et al. Biphosphonates-related osteonecrosis of the jaw: Clinical and physiopathological considerations. *Ther Clin Risk Manag* 2009; 5(1):217-27.
- (6) Khan A. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw. *Can Fam Physician* 2008; 54(7):1019-21.
- (7) Gómez-Moreno G, Arribas-Fernandez M, Fernandez-Guerrero M, Boquete-Castro A, Aguilar-Salvatierra A, Guardia J, et al. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw 2 years after teeth extractions: a case report solved with non-invasive treatment. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2014; 18 (9):1391-7.
- (8) Kumar V; Kumar A. Nitrogen containing bisphosphonates associated osteonecrosis of the jaws: A review for past 10 year literature. *Dent Res J (Isfahan)*. 2014; 11(2):147-153.
- (9) Manzon L, Ettore E, Viscogliosi G, Ippoliti S, Filiaci F, Ungari C, et al. Bisphosphonate therapy and osteonecrosis of the jaw complicated with a temporal abscess in an elderly woman with rheumatoid arthritis: a case report. *Clin Interv Aging* 2014; 9:1409-1413.
- (10) Günaldi M, Usul Afsar C, Bozkurt Duman B, Oguz Kara I, Tatli U, and Sahin B. Effect of the cumulative dose of zoledronic acid on the pathogenesis of osteonecrosis of the jaws. *Oncol Lett* 2015; 10(1): 439-442.
- (11) Zee Man Wat W. Current perspectives on bisphosphonate treatment in Paget's disease of bone. *Ther Clin Risk Manag* 2014; 10: 977-983.

- (12) Drake MT, Clarke BL, Khosla S. Bisphosphonates: mechanism of action and role in clinical practice. *Mayo Clin Proc* 2008; 83(9):1032-45.
- (13) Oteri G, Bramanti E, Nigrone V, Cicciu M. Decayed, Missing, and Filled Teeth Index and Periodontal Health in Osteoporotic Patients Affected by BRONJ: An Observational Study. *J Osteoporos* 2013; 2013: 231289.
- (14) Rasmusson L; Abtahi J. Bisphosphonate Associated Osteonecrosis of the Jaw: An Update on Pathophysiology, Risk Factors, and Treatment. *Int J Dent* 2014; 2014: 471035.
- (15) Miniello TG, Araújo JP, Lopes RN, Alves FA. Osteonecrosis related to once-yearly zoledronic acid treatment in an osteoporotic patient after dental implant. *Braz Dent J* 2015; 26(1):86-8.
- (16) Sigua-Rodriguez E, da Costa Ribeiro R, Ramos de Brito A, Alvarez-Pinzon N, de Albergaria-Barbosa J. Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw: A Review of the Literature. *Int J Dent* 2014; 2014: 192320.
- (17) Scheper MA, Badros A, Chaisuparat R, Cullen KJ, Meiller TF. Effect of zoledronic acid on oral fibroblasts and epithelial cells: a potential mechanism of bisphosphonate-associated osteonecrosis. *Br J Haematol* 2009; 144(5):667-76.
- (18) Adler RA, Gill RS. Clinical utility of denosumab for treatment of bone loss in men and women. *Clin Interv Aging* 2011; 6:119-24.
- (19) Kuiper JW, Forster C, Sun C, Peel S, Glogauer M. Zoledronate and pamidronate depress neutrophil functions and survival in mice. *Br J Pharmacol* 2012; 165(2):532-9.
- (20) Roldan C; Paniagua L. Complications of New Medications. *West J Emerg Med* 2015; 16(1):154-156.
- (21) Vescovi P, Meleti M, Merigo E, Manfredi M, Fornaini C, Guidotti R, et al. Case series of 589 tooth extractions in patients under bisphosphonates therapy. Proposal of a clinical protocol supported by Nd:YAG low-level laser therapy. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2013; 18(4):e680-5.
- (22) Paulo S, Abrantes A, Laranjo M, Carvalho L, Serra A, Botelho M, et al. Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw: Specificities. *Oncol Rev* 2014; 8(2):254.
- (23) Lorenzo S, Trapassi A, Corradino B, Cordova A. Histology of the Oral Mucosa in Patients with BRONJ at III Stage: A Microscopic Study Proves the Unsuitability of Local Mucosal Flaps. *J Clin Med Res* 2013; 5(1):22-5.
- (24) Ro C, Cooper O. Bisphosphonate drug holiday: choosing appropriate candidates. *Curr Osteoporos Rep* 2013; 11(1):45-51.
- (25) McGreevy C, Williams D. Safety of drugs used in the treatment of osteoporosis. *Ther Adv Drug Saf* 2011; 2(4):159-72.
- (26) Otto S, Sotlar K, Ehrenfeld M, Pautke. Osteonecrosis of the jaw as a possible rare side effect of annual bisphosphonate administration for osteoporosis: A case report. *J Med Case Rep* 2011; 5:477.
- (27) Mawardi H. A role of oral bacteria in bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw. *J Dent Res* 2011; 90(11):1339-45.
- (28) Takaishi Y, Ikee T, Nakajima M, Miki T, Fujita T. A pilot case-control study on the alveolar bone density measurement in risk assessment for bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *Osteoporos Int* 2010; 21(5):815-25.
- (29) Carey JJ, Palomo L. Bisphosphonates and osteonecrosis of the jaw: innocent association or significant risk? *Cleve Clin J Med* 2008; 75(12):871-9.
- (30) Kang B, Cheong S, Chaichanasakul T, Bezouglaia O, Atti E, Dry SM, et al. Periapical disease and bisphosphonates induce osteonecrosis of the jaws in mice. *J Bone Miner Res* 2013; 28(7):1631-40.
- (31) Albu S. Bisphosphonates and osteonecrosis of the maxilla. *QJM* 2014; 107(4):311.
- (32) Kos M. Incidence and risk predictors for osteonecrosis of the jaw in cancer patients treated with intravenous bisphosphonates. *Arch Med Sci* 2015; 11(2): 319-324.

- (33) Flichy-Fernández A. Bisphosphonates and dental implants: current problems. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2009; 14(7):E355-60.
- (34) Baillargeon J, Kuo YF, Lin YL, Wilkinson GS, Goodwin JS.. Osteonecrosis of the jaw in older osteoporosis patients treated with intravenous bisphosphonates. *Ann Pharmacother* 2011; 45(10):1199-1206.
- (35) Hechmati G, Brett Hauber A, Arellano J, Mohamed, Qian Y, Gatta F, et al. Patient's preferences for bone metastases treatments in France, Germany and the United Kingdom. *Support Care Cancer* 2015; 23: 21-28.
- (36) Mercer E, Norton T, Woo S, Treister N, Dodson TB, Solomon DH.. Ninety-one osteoporosis patients affected with bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: a case series. *Calcif Tissue Int* 2013; 93(3):241-8.
- (37) Hess LM, Jeter JM, Benham-Hutchins M, Alberts DS. Factors associated with osteonecrosis of the jaw among bisphosphonate users. *Am J Med* 2008; 121(6):475-483.
- (38) Beninati , Pruneti R, Ficarra G. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws (Bronj). *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2013; 18(5):e752-8.
- (39) Gallay L, Bodard AG, Chidiac C, Ferry T. Bilateral bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw with left chronic infection in an 82-year-old woman. *BMJ Case Rep* 2013; pii: bcr2013008558.
- (40) Fedele S, Bedogni G, Scoletta M, Favia G, Colella G, Agrillo A, et al.. Up to a quarter of patients with osteonecrosis of the jaw associated with antiresorptive agents remain undiagnosed. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2015; 53(1):13-7.
- (41) Gupta S, Gupta H, Mandhyan D, Srivastava S.. Bisphosphonates related osteonecrosis of the jaw. *Natl J Maxillofac Surg* 2013; 4(2):151-8.
- (42) Vidal-Real C, Pérez-Sayáns M, Suárez-Peñaranda J, Gándara-Rey J, García-García A. Osteonecrosis of the jaws in 194 patients who have undergone intravenous bisphosphonate therapy in Spain. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2015; 20(3): e267-e272.
- (43) Jowett A, Abdullakutty A, Bailey M. Pathological fracture of the coronoid process secondary to medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ). *Int J Surg Case Rep* 2015; 10:162–165.
- (44) Huang Y, Ta Chang C, Hsin Muo C, Hao Tsai C, Yu Fu Shen, Zong Wu C. Impact of Bisphosphonate-related Osteonecrosis of the Jaw on Osteoporotic Patients after Dental Extraction: A Population-Based Cohort Study. *PLoS ONE* 10(4): e0120756.
- (45) Matteos N, Caldwell P, Petcu EB, Ivanovski S, Reher P. Dental implant placement with bone augmentation in a patient who received intravenous bisphosphonate treatment for osteoporosis. *J Can Dent Assoc* 2013; 79:d2.
- (46) Coskun Benlidayi I, Guzel R. Oral bisphosphonate related osteonecrosis of the jaw: a challenging adverse effect. *ISRN Rheumatol* 2013; 2013:215034.
- (47) Tosi P, Zamagni E, Cangini D, Tacchetti P, Di Raimondo F, Catalano L et al. Osteonecrosis of the jaws in newly diagnosed multiple myeloma patients treated with zoledronic acid and thalidomide-dexamethasone. *Blood* 2006; 108(12):3951-2.
- (48) Pelaz A, Junquera L, Gallego L, García-Consuegra L, García-Martínez L, Cutilli T, et al. Epidemiology, pharmacology and clinical characterization of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. A retrospective study of 70 cases. *Acta Otorrinolaringol Esp* 2015; 66(3):139-47.
- (49) Campisi G, Fedele S, Fusco V, Pizzo G, Di Fede O, Bedogni A.. Epidemiology, clinical manifestations, risk reduction and treatment strategies of jaw osteonecrosis in cancer patients exposed to antiresorptive agents. *Future Oncol* 2014; 10(2):257-75.
- (50) Ikeda T, Kuraguchi J, Kogashiwa Y, Yokoi H, Satomi T, Kohno N.. Successful treatment of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ) patients with sitafloxacin: new strategies for the treatment of BRONJ. *Bone* 2015; 73:217-22.
- (51) Pazianas M, Russell RG, Fogelman I. Osteonecrosis of the jaw: more heat than light. *J Nucl Med*. 2009; 50(1):6-7.
- (52) Kyrgidis A, Andreadis C. Epidemiologic studies are needed to clarify whether dental modalities could be predictors of bisphosphonate osteonecrosis of the jaw in breast cancer patients. *Oncologist* 2009; 14(1):101-2.

(53) Ripamonti C, Maniezzo M, Campa T, Fagnoni E, Brunelli C, Saibene G et al. Decreased occurrence of osteonecrosis of the jaw after implementation of dental preventive measures in solid tumour patients with bone metastases treated with bisphosphonates. The experience of the National Cancer Institute of Milan. *Ann Oncol* 2009; 20(1):137-45.

(54) Kyrgidis A. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: a case-control study of risk factors in breast cancer patients. *J Clin Oncol* 2008; 26(28):4634-8.

(55) Campisi G, Di Fede O, Musciotto A, Lo Casto A, Lo

Muzio L, Fulfaro F, et al. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ): current dental management designs and issues in diagnosis. *Ann Oncol* 2007; 18 Suppl 6:168-72.

(56) Estefania R, Ponte Fernández R, Aguirre Urizar J. Bisphosphonates and oral pathology II. Osteonecrosis of the jaws: review of the literature before 2005. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2006; 11(6):e456-61.

(57) Mellado-Valero A. Implant treatment in patients with osteoporosis. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2010; 15(1):e52-7.