



Asociación Mexicana de  
Cirugía Bucal y Maxilofacial,  
Colegio Mexicano de Cirugía  
Bucal y Maxilofacial, A.C.

Vol. 14, Núm. 2 • Mayo-Agosto 2018 • pp. 89-98

## Osteonecrosis de los maxilares inducida por bifosfonatos (OMB): revisión de la literatura y análisis de ocho casos

José Luis Cadena Anguiano,\* Juan Carlos Romero Alvarado,\*\*  
Nancy Valeria Lara Gayosso,\*\*\* Diana Cecilia Tapia Pancardo\*\*\*\*

### RESUMEN

Los bifosfonatos (BP) se han utilizado eficientemente para tratar la osteoporosis, la hipercalcemia, metástasis ósea de los tumores malignos sólidos y la enfermedad del hueso de Paget; sin embargo, se han reportado complicaciones como la osteonecrosis maxilar inducida por bifosfonatos (OMB). **Objetivo:** Realizar una revisión de casos de OMB en el Hospital General de Zona Núm. 57 del IMSS en un periodo comprendido de junio de 2010 a junio de 2015. **Resultados:** Se identificaron ocho pacientes con OMB. De los pacientes estudiados, tres (37.5%) eran hombres y cinco (62.5%) mujeres, con una edad media de 69 años. En cuanto a la enfermedad asociada, 75% (seis pacientes) presentaba patología oncológica: tres pacientes cáncer de mama y tres pacientes cáncer de próstata; 25% (dos pacientes) se asociaba a osteoporosis. **Conclusiones:** Los bifosfonatos son los medicamentos ideales para tratar metástasis óseas y osteoporosis. En el estadio I el tratamiento ideal es el uso prolongado de antibioterapia. El legrado superficial de las lesiones de OMB parece ser el tratamiento más eficaz para pacientes que se encuentren en un estadio II leve y el legrado profundo para los pacientes con grado II severo y grado III leve, combinado con una terapia antibiótica de larga duración y el uso de colutorios orales.

**Palabras clave:** Osteonecrosis, bifosfonatos, maxilares.

### SUMMARY

*Biphosphonates (BP) have been widely, efficiently, and safely used to treat osteoporosis, hypercalcemia, bone metastasis of solid malignant tumors, and Paget's disease of the bone. However, a relationship has been reported between the use of bisphosphonates and Osteonecrosis of the Jaw (BRONJ).*

**Objective:** *To review cases of OMB in General Hospital No. 57, IMSS in a period from June 2010 to June 2015. Results: It was found 8 patients with BRONJ. Of the patients studied 3 (37.5%) were male and 5 (62.5%) women with a mean age of 69 years. Taking about the diseases associated 75% (six patients) had an oncological disease, 50% breast cancer and the other 50% prostate cancer and finally the other 25% (two patients) was associated with osteoporosis.*

**Conclusions:** *Bisphosphonates are the ideal drugs to treat bone metastases and osteoporosis mainly, despite having adverse effects continue to be used as BRONJ so it is important the proper management of these patients. In stage I the ideal treatment is prolonged use of antibiotic therapy. Curettage of superficial injuries BRONJ appears to be the most effective treatment for patients who are in stage II and slightly deep curettage for patients with grade II and grade III severe light combined with long-term antibiotic therapy and use of mouthwashes.*

**Key words:** *Osteonecrosis, bisphosphonates, jaws.*

\* Cirujano Maxilofacial y Prof. Asociado C, FES Iztacala UNAM.

\*\* Cirujano Maxilofacial, Hospital de Especialidades Centro Médico «La Raza», IMSS.

\*\*\* Residente de 3º año, Hospital Juárez de México.

\*\*\*\* Doctora en Salud Pública, División de Investigación y Postgrado, FES Iztacala UNAM.

Correspondencia:  
C.M.F. José Luis Cadena Anguiano  
E-mail: jl.cadena@yahoo.com.mx

En Alemania durante la década de los 60, los bifosfonatos (BP) se sintetizaron químicamente por primera vez, pero en los últimos 40 años se han utilizado para tratar los trastornos del metabolismo del calcio en diversas enfermedades óseas como la enfermedad de Paget, osteoporosis, cáncer de mama, cáncer de próstata, mieloma múltiple e hipercalcemia. Años más tarde, empezaron a observarse diversos efectos contraproducentes con el uso de estos fármacos como fracturas femorales, toxicidad renal, entre otras. Investigadores como Marx y Stern identificaron en 2001 la osteonecrosis de los maxilares inducida por el uso de bifosfonatos (OMB). Las investigaciones sobre el caso incrementaron; en el año 2003 se reportaron más de 12,000 casos de OMB a nivel mundial.<sup>1,2</sup>

Dentro de los medicamentos asociados a OMB se encuentran los bifosfonatos, antirresortivos que tienen efectos significativos en sitios activos de remodelación en el hueso, disminuyen la reabsorción ósea por la lisis del osteoclasto e inhibición de la osteoclastogénesis.<sup>3,4</sup> De acuerdo con su estructura química los BP se dividen en dos, los que contienen nitrógeno como alendronato (Fosamax, Merck), ibandronato (Bonviva, Roche), minodronato, pamidronato (Aredia, Novartis), risedronato (Actonel, P&G), zoledronato (Zometa, Novartis) y neridronato; y los que no contienen nitrógeno como clodronato (Bonefos, Loron, Bayer), tiludronato (Skelid, Sanofi) y etidronato (Didronel, P&G).<sup>1</sup> Los medicamentos que no contienen nitrógeno se incorporan en análogos no hidrolizables del ATP, el diclorometilenotrifosfato, que es citotóxico, se acumula dentro de los osteoclastos, se metaboliza y facilita su apoptosis.<sup>2,5,6</sup> Por el contrario, los bifosfonatos que contienen nitrógeno actúan inhibiendo un paso de la vía metabólica del mevalonato implicada en la síntesis del colesterol. Inhiben la farnesil difosfato (FPP) sintasa que participa en la estructuración del citoesqueleto del osteoclasto.<sup>2,6,7</sup> Tras la entrada del BP en el organismo, de 40 a 60% se deposita en el hueso, dada su gran afinidad con la hidroxiapatita, teniendo una vida media de aproximadamente 10 años. Se acumulan particularmente en las zonas de resorción ósea.<sup>2</sup> Aproximadamente 50% se elimina por el riñón.<sup>1,8</sup> Los BP se pueden administrar vía oral e intravenosa (IV), los IV son los más potentes y tienen mayor predisposición de efectos secundarios como nefrotoxicidad, OMB, hipocalcemia y pirexia.<sup>9-11</sup>

Factores de riesgo de osteonecrosis de los maxilares inducida por bifosfonatos: 1. Relacionados con el fármaco: potencia del bifosfonato, vía de administración, dosis acumulada y duración de la terapia.<sup>8,10,12-14</sup> 2. Relacionados en la medicación:

pacientes con mieloma múltiple, cáncer de mama, cáncer de próstata, osteoporosis y enfermedad de Paget.<sup>10,15,16</sup> 3. Factores de riesgo locales: cirugía dentoalveolar (extracciones, colocación de implantes, cirugía peripapital, cirugía periodontal que implique daño óseo; anatomía local (en la mandíbula: torus lingual y la línea milohioidea; en el maxilar: torus palatino y enfermedad oral concomitante); otros (prótesis mal ajustadas).<sup>14,17-20</sup> 4. Factores demográficos y sistémicos: edad avanzada, raza caucásica, diagnóstico de cáncer, diagnóstico concomitante de osteopenia/osteoporosis, otros posibles factores (corticosteroides, diabetes, tabaquismo, alcoholismo, quimioterapia, higiene oral deficiente, anemia, malnutrición, dislipidemia, obesidad, enfermedades del tejido conjuntivo, coagulopatías, inmunodeficiencias, hipotiroidismo, lupus eritematoso sistémico, terapia con estrógenos y artrosis).<sup>11,16,21,22</sup> 5. Factores preventivos: intervenciones dentales preventivas, modificación de dosis de bifosfonato intravenoso.<sup>23</sup> 6. Factores genéticos: gen del citocromo P450-2C5.<sup>21</sup>

La Asociación Americana de Cirujanos Orales y Maxilofaciales (AAOMS) ha declarado que un paciente con diagnóstico de OMB debe haber recibido antirresortivos o antiangiogénicos intravenosos u orales, sin antecedentes de radioterapia a nivel cervicofacial o enfermedad metastásica en los maxilares y presentado una lesión ulcerada en la mucosa intraoral o fístula extraoral, con exposición ósea del maxilar o de la mandíbula de más de ocho semanas de evolución.<sup>11,23</sup> El diagnóstico de OMB es principalmente clínico, pero los hallazgos radiológicos proporcionan información adicional para establecer el diagnóstico y la etapa de la enfermedad.<sup>24,25</sup> En las primeras etapas de la entidad no se observan hallazgos radiográficos. Los hallazgos radiográficos típicos en OMB incluyen alteración trabecular, esclerosis, formación de secuestros, erosión del hueso cortical y hueso nuevo perióstico.<sup>26</sup> LA TAC proporciona detalles del espesor de corteza, integridad y afectación de la médula ósea y la densidad del hueso esponjoso e irregularidades tras la extracción dental.<sup>27,28</sup> Comúnmente algunos diagnósticos a descartar son osteomielitis, metástasis de tumores primarios en huesos, la osteorradiacionecrosis y la enfermedad<sup>9</sup> inflamatoria inespecífica como osteitis alveolar, sinusitis, gingivitis y periodontitis, caries, patología peripapital, odontalgia, neuralgias atípicas, lesiones fibro-óseas y linfadenopatías.<sup>29</sup>

El Comité Especial de la AAOMS en OMB apoya un enfoque multidisciplinario para el tratamiento de pacientes que se benefician de los medicamentos antirresortivos o antiangiogénicos. Debe hacerse

conscientes a los pacientes de las complicaciones que pueden tener al someterse a este tipo de tratamientos, sobre el cuidado dental, aplicaciones tópicas de flúor, ajuste de prótesis dentales, cirugía dentoalveolar y enjuagues de clorhexidina.<sup>30</sup> Aunque la aplicación de los regímenes de tratamiento conservador y quirúrgico recomendados han demostrado tasas de éxito variables como en los propuestos por la AAOMS, la experiencia con OMB sugiere que el desbridamiento quirúrgico puede detener la progresión de la enfermedad (*Cuadro I*). Algunos autores proponen el uso de ozono, terapia con láser y medidas locales tales como la aplicación de las células madre, plasma rico en plaquetas, provisión de un ambiente alcalino y administración de la hormona paratiroides con enfoques prometedores; sin embargo, todavía esperan la evaluación clínica completa.<sup>12,31,32</sup> El propósito para los clínicos es identificar los factores que contribuyen al desarrollo de la OMB para poder evaluar el riesgo, establecer medidas preventivas adecuadas y tener una gestión más clara de OMB para su correcta intervención cuando ya esté en manifiesto dicha entidad. Por tal motivo, es importante establecer la relación de dosis y tipo de medicamento, el modo de administración y otros factores que intervengan en la presentación de OMB como las condiciones fisiopatológicas, la edad, sexo y la relación con procedimientos quirúrgicos en áreas afectadas. Actualmente, hay discrepancias en cuanto a la estadificación de la enfermedad y su tratamiento, por lo que es importante identificar las diferencias en cuanto a evolución clínica de acuerdo con el tratamiento utilizado, estableciendo un protocolo de abordaje más eficiente y con ello mejorar la calidad de vida de los pacientes sometidos a tratamientos antirresortivos.<sup>15,33</sup>

## Objetivos

Identificar los factores de riesgo que se asocien a OMB relacionados con el fármaco, la medicación,

factores locales, demográficos y sistémicos en una revisión de casos de OMB en el Hospital General de Zona Núm. 57 del IMSS, en un periodo comprendido de junio de 2010 a junio de 2015. Comparar el tratamiento y su evolución clínica aplicado en pacientes atendidos en HGZ Núm. 57 del IMSS en sus diferentes fases con el de la literatura.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio retrospectivo de los pacientes en el Hospital General de Zona Núm. 57 del IMSS que presentaban lesiones en los maxilares asociadas al uso de bifosfonatos (BP) de junio de 2010 a junio de 2015. Se encontraron y revisaron ocho historias clínicas de pacientes que cumplían con los criterios diagnósticos de OMB. Todos los pacientes diagnosticados con OMB fueron evaluados y seguidos por el área de cirugía maxilofacial. Se analizaron los factores de riesgo que se asociaban a osteonecrosis de los maxilares inducida por bifosfonatos relacionados con el fármaco: duración, tipo y vía; la medicación, factores locales, demográficos y sistémicos de los pacientes observados. Se realizó una comparación del tratamiento y la evolución clínica de pacientes atendidos en el HGZ Núm. 57 del IMSS en sus diferentes fases con el de la literatura. Se presentan los resultados con un seguimiento mínimo de tres meses. El análisis de datos se llevó a cabo mediante estadística descriptiva.

## RESULTADOS

Se identificaron ocho pacientes con OMB. De los pacientes estudiados, tres (37.5%) eran hombres y cinco (62.5%) mujeres, con una edad media de 69 años. En cuanto a la enfermedad asociada, 75% (seis pacientes) presentaba patología oncológica, de los cuales, tres pacientes tenían cáncer de mama y tres pacientes cáncer de próstata; 25% (dos pacientes) se asociaba a osteoporosis. En relación con

**Cuadro I.** Estadios de osteonecrosis de los maxilares inducida por bifosfonatos propuesta por la Asociación Americana de Cirujanos Orales y Maxilofaciales.

Estadio	Características
En riesgo	Pacientes que reciben terapia antirresortiva sin presencia de ningún signo ni síntoma
0	No hay hueso expuesto. Existen síntomas inexplicables (dolor, inflamación). Cambios radiológicos (esclerosis)
I	Asintomático. Exposición de hueso necrótico. Sin evidencia clínica de infección
II	Exposición de hueso necrótico. Dolor. Signos de infección
III	Exposición de hueso necrótico. Dolor. Signos de infección. Fractura patológica o presencia de fistulas

la enfermedad que padecían, 75% recibió terapia con ácido zoledrónico vía intravenosa para el tratamiento de cáncer y 25% alendronato vía oral para el tratamiento de osteoporosis. El tiempo promedio de administración de bifosfonatos fue de 28.6 meses. Los pacientes con cáncer recibieron BP vía intravenosa y los pacientes con osteoporosis recibieron BP vía oral (22 versus 36 meses). Uno de los pacientes (12.5%) tenía antecedentes de extracción dental previa y siete (87.5%) presentaron la OMB en forma espontánea. Las enfermedades concomitantes más comunes fueron hipertensión arterial en 50% (cuatro pacientes), diabetes mellitus en 25% (dos pacientes) y sólo un paciente (12.5%) mostró artritis reumatoide, el cual tenía control con corticosteroides. El tabaquismo fue negado en todos los pacientes. La localización fue más frecuente en la mandíbula en la región posterior (75%, seis pacientes) de forma unilateral y con menor frecuencia en el maxilar (25%,

dos pacientes), uno en el proceso alveolar posterior y otro en la región alveolar anterior. El estadio en el que se encontraba la lesión fue determinado según la AAOMS (*Cuadro II*). La presentación clínica inicial fue de dos pacientes (25%) grado I, cuatro pacientes (50%) grado II y dos pacientes (25%) grado III que mostraron fistula extraoral. Los síntomas más comunes fueron dolor, exposición de hueso necrótico intraoral e inflamación de tejidos circundantes (100%), fistula extraoral en dos pacientes (25%), deformidad mandibular en uno de los casos (12.5%) e infección. Dentro de los hallazgos radiográficos se observó osteoesclerosis del hueso trabecular, mayor densidad ósea limitada al proceso alveolar y/o hasta el borde basal mandibular y secuestros óseos (*Cuadro II*).

Las lesiones fueron tratadas con diferentes protocolos según sus características clínicas y radiológicas mediante suspensión del tratamiento

**Cuadro II.** Descripción de los pacientes con osteonecrosis de los maxilares inducida por bifosfonatos.

Paciente: sexo/edad	Enfermedad asociada	Antirresortivo y duración (meses)/primeros síntomas desde su primera administración	Antecedentes de procedimiento quirúrgico	Enfermedad concomitante	TB	Localización	FE	Estadio AAOMS
1. F/71	CA de mama	IV Ácido zoledrónico (24)/(18)	Extracción de múltiples órganos dentarios Negado	HTA, DM, AR Ninguna	(-) (-)	Mandibular posterior Mandibular posterior	No No	I II
2. M/61	CA de próstata	IV Ácido zoledrónico (24)/(12)	Negado	HTA Ninguna	(-) (-)	Maxilar posterior Mandibular posterior	No No	II II
3. M/70	CA de próstata	IV Ácido zoledrónico (36)/(24)	Negado	Ninguna	(-)	Maxilar posterior	No	II
4. M/81	CA de próstata	IV Ácido zoledrónico (30)/(24)	Negado	Ninguna	(-)	Mandibular posterior	No	I
5. F/54	CA de mama	IV Ácido zoledrónico (24)/(24)	Negado	Ninguna	(-)	Mandibular posterior (bilateral)	No	II
6. F/64	Osteoporosis	VO Aledronato (24)/(24)	Negado	DM	(-)	Maxilar anterior	No	II
7. F/81	Osteoporosis	VO Aledronato (36)/(48)	Negado	HTA	(-)	Mandibular posterior y borde cervical	Sí	III
8. F/70	CA de mama	IV Ácido zoledrónico (30)/(30)	Negado	HTA	(-)	Mandibular (borde cervical)	Sí	III

CA = Cáncer, IV = Intravenoso, VO = Vía oral, HTA = Hipertensión arterial, DM = Diabetes mellitus, AR = Artritis reumatoide, TB = Tabaquismo, FE = Fistula extraoral.

con BF si era posible, higiene oral, colutorios de clorhexidina al 12%, antibioticoterapia, legrado superficial o profundo, secuestrectomía y plastia de tejidos blandos bajo anestesia local. El tiempo promedio de antibioticoterapia fue de 25.6 días. El rango de seguimiento de los pacientes fue de tres a seis meses. Se dio seguimiento a los pacientes mediante revisiones clínicas y radiológicas cada tres meses o ante cualquier eventualidad clínica. Durante el seguimiento se valoraron: la curación ósea definida como la desaparición de la exposición ósea sin signología clínica asociada, la curación mucosa, la aparición de episodios infecciosos-inflamatorios agudos, la duración de los episodios y cualquier otra complicación. Cuatro pacientes (50%) que presentaban OMB evolucionaron de forma favorable hacia la curación ósea y mucosa y uno con disminución de la fistula extraoral. De los cuatro pacientes con buena evolución, uno (12.5%), inicialmente diagnosticado en estadio II, progresó hasta el estadio III, aumentó la exposición ósea, acompañándose de episodios infecciosos más prolongados. A este paciente se le realizó un legrado más amplio y se continuó con esquema antibiótico a base de quinolonas, a los seis meses de control también mostró una evolución favorable con la curación mucosa. Cuatro pacientes (50%) perma-

necieron en el mismo grado con el que iniciaron, con periodos asintomáticos y de reagudización que requirieron de nuevo tratamiento antibiótico y legrado. Los pacientes que se encontraban en estadio I se mantuvieron en control periódico; sin embargo, tuvieron complicaciones de infección y mayor exposición de hueso necrótico a pesar del tratamiento antibiótico y uso de clorhexidina. A los pacientes uno (*Figura 1*) y cuatro posterior a la complicación presentada se les realizó un legrado superficial y plastia de tejidos blandos, el paciente uno tuvo una evolución excelente al lograr una curación mucosa; por otro lado, el paciente cuatro se mantuvo en estadio I sin progresión de la enfermedad. De los cuatro pacientes con grado II establecido, al dos (*Figura 2*), tres (*Figura 3*) y cinco se les realizó un legrado superficial y plastia de tejidos blandos de forma inmediata más uso de antibioticoterapia y clorhexidina al 0.12%, el paciente dos fue el único que tuvo complicaciones de infección e incremento de la enfermedad; sin embargo, al tratamiento con un desbridamiento más amplio, secuestrectomía y nuevo esquema antibiótico mostró una excelente evolución con curación mucosa. Los pacientes tres y cinco se mantuvieron con el grado II estable con periodos de reagudización. Al paciente seis, que también se encontraba en un estadio II,

**Cuadro III.** Descripción y seguimiento de los pacientes con osteonecrosis de los maxilares inducida por bifosfonatos.

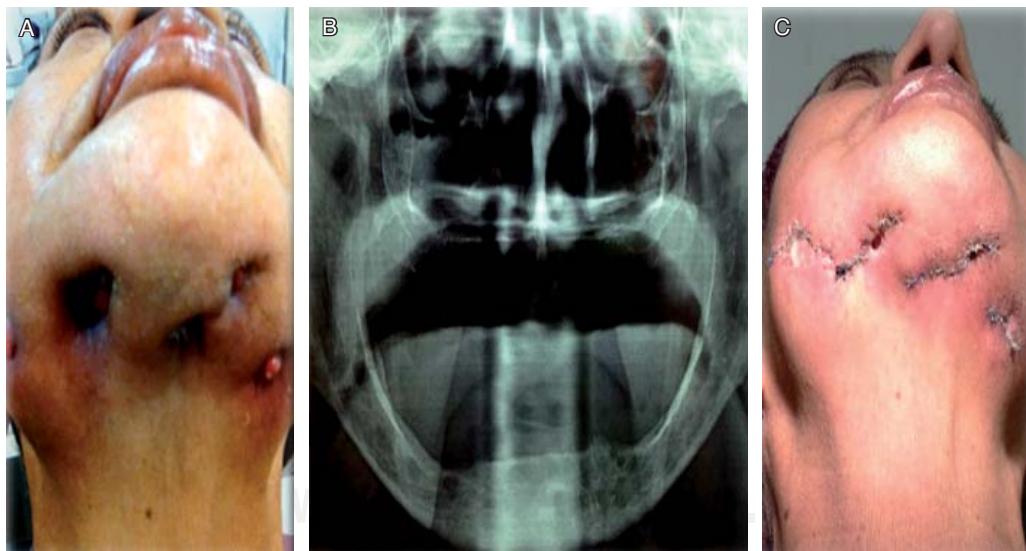
Tratamiento realizado					
Paciente: sexo/edad	Antibiótico terapia/ (tipo)/duración (días)	Tratamiento quirúrgico/ no quirúrgico	Uso de clorhexidina	Seguimiento (meses)	Evolución clínica
1. F/71	Penicilina G Procaínica	Legrado superficial y plastia de tejidos blandos	Sí	5	Curación mucosa
2. M/61	Penicilina G Procaínica + Ciprofloxacino/20	Secuestrectomía, legrado profundo y plastia de tejidos blandos	Sí	6	A los tres meses, evolución grado III/a los seis meses, curación de la mucosa
3. M/70	Dicloxacilina + Clindamicina	Secuestrectomía, legrado superficial y plastia de tejidos blandos	Sí	3	Estabilidad en grado III
4. M/81	Dicloxacilina + Clindamicina/30	Legrado superficial y plastia de tejidos blandos	Sí	4	Estabilidad en grado I
5. F/54	Clindamicina + Amoxicilina/30	Legrado superficial y plastia de tejidos blandos	Sí	6	Estabilidad en grado II
6. F/64	Penicilina G Procaínica	Legrado profundo y plastia de tejidos blandos	Sí	4	Curación mucosa
7. F/81	Penicilina G Procaínica + Clidamicina/24	Secuestrectomía, legrado superficial y plastia de tejidos blandos	Sí	3	Estabilidad en grado III
8. F/82	Clindamicina + Amoxicilina/24	Legrado superficial y plastia de tejidos blandos	Sí	5	Curación de la mucosa intraoral, disminución de fistula extraoral

se le realizó un legrado profundo y plastia de tejidos blandos, tuvo una mejoría absoluta con curación mucosa sin episodios de infección. A los pacientes siete y ocho, que presentaban OMB grado III, se les realizó legrado profundo de hueso necrótico y plastia de tejidos blandos de forma inmediata, más el uso de antibioticoterapia y clorhexidina al 0.12%, la evolución fue favorable en los dos casos, uno con curación mucosa en su totalidad y el otro con estabilidad grado II (*Cuadro III*).

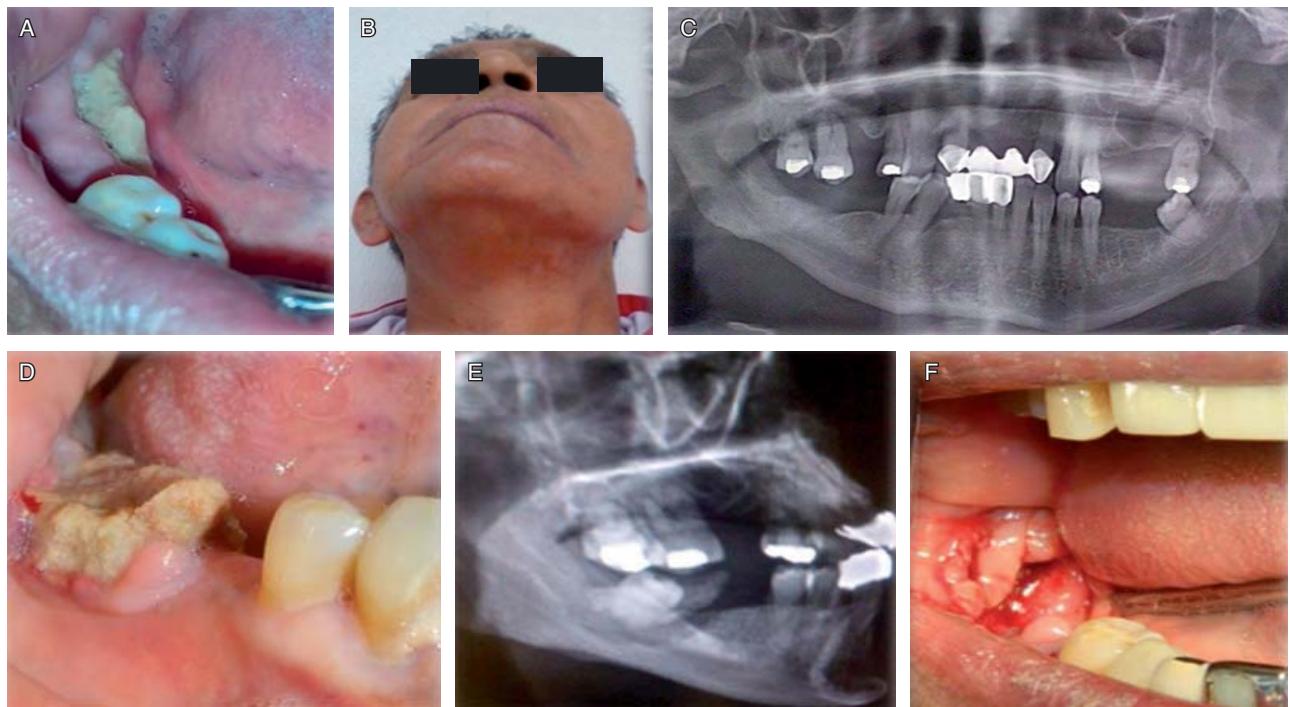
## DISCUSIÓN

En el periodo comprendido de junio de 2010 a junio de 2015 se identificaron ocho pacientes con OMB. La incidencia en cuanto al sexo y edad fue similar a la de Yamazaki y cols., quienes observaron que la mayor incidencia de OMB era en mujeres (81.70%) que en hombres (18.30%),<sup>34,35</sup> debido a una mayor predisposición a desarrollar osteoporosis o cáncer de mama en mujeres; con una edad media de 66 años, con un rango de edad de 26 a 88 años.<sup>34</sup> Ruggiero y cols. observaron en 63 casos que la enfermedad más común asociada a OMB era mieloma múltiple en 44%, seguida de cáncer de mama con 32%, osteoporosis 13% y cáncer de próstata

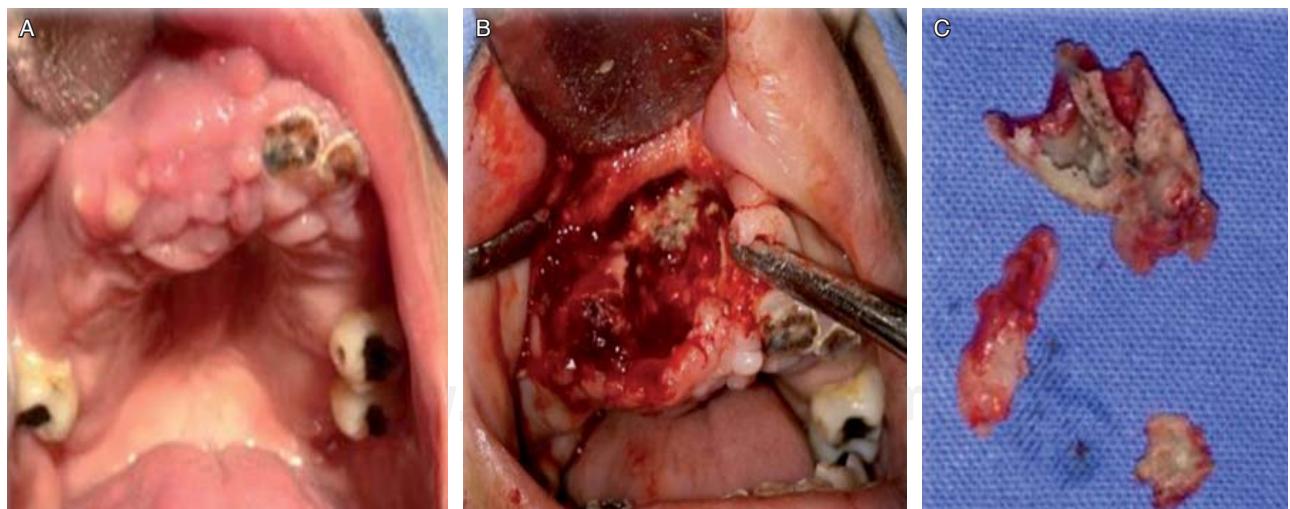
5%,<sup>23,31,35</sup> sin embargo, en nuestro estudio, 75% (seis pacientes) presentaba patología oncológica y 25% (dos pacientes) se asociaba a osteoporosis. En relación con la enfermedad que padecían, 75% recibió terapia con ácido zoledrónico vía intravenosa para el tratamiento de cáncer y 25% alendronato vía oral para el tratamiento de osteoporosis, lo cual es similar a lo descrito por Bamias A y cols.<sup>23,36</sup> La media en tiempo de exposición de bifosfonatos fue de 28.6 meses en general. Los resultados sobre el tiempo promedio de desarrollo de OMB desde su exposición hasta la aparición de los primeros síntomas difieren de los obtenidos por autores como Pigrat-Serrallach y cols., donde encontraron que el inicio de los primeros síntomas desde el comienzo de su terapia fue de 30 meses en pacientes con cáncer que reciben BP vía intravenosa que en los pacientes con osteoporosis que reciben BP vía oral en 54 meses.<sup>37</sup> En la mayoría de los estudios consultados se relacionó la extracción dental como factor determinante con el desarrollo de OMB;<sup>34</sup> en este estudio sólo uno de los pacientes (12.5%) tenía antecedentes de extracción dental previa y siete (87.5%) presentaron la OMB en forma espontánea. El paciente que mostró OMB con antecedentes de extracción dental era de sexo masculino, el cual recibía una terapia



**Figura 1.** Paciente de 71 años de edad con diagnóstico de OMB. Refería dolor en la región maxilar anterior de un mes de evolución y exposición de hueso necrótico por más de ocho semanas; tenía dos años de historia de consumo de bifosfonato vía oral (alendronato) como tratamiento para osteoporosis y diabetes mellitus tipo II controlado con metformina. A la exploración clínica se observaba mucosa eritematosa en la región anterior y presencia de proceso infeccioso con secreción purulenta con exposición leve de hueso necrótico (**A**). En la radiografía panorámica se observaba mayor densidad ósea limitada al proceso alveolar maxilar anterior y osteoesclerosis de la región trabecular generalizada, presentó grado II. El tratamiento fue a base de antibioticoterapia (penicilina G procaínica de 800,000 UI, vía intramuscular cada 12 horas), uso de clorhexidina al 0.12% y legrado superficial con plastia de tejidos blandos (**B y C**).



**Figura 2.** Paciente de 61 años de edad con diagnóstico de osteonecrosis de los maxilares inducida por bifosfonatos. Exposición de hueso necrótico de más de cuatro meses de evolución (A); tenía dos años de administración de ácido zoledrónico como tratamiento para el cáncer de próstata. Deformidad mandibular (B), exposición de hueso necrótico mandibular derecho, con presencia de absceso, mucosa eritematosa circundante. En la radiografía panorámica se muestra mayor densidad ósea limitada al proceso alveolar mandibular izquierdo y osteoesclerosis trabecular generalizada. (C) Grado superficial de hueso necrótico con plastia de tejidos blandos. A los tres meses de evolución, el paciente mostró una evolución a grado III. Se observó mayor exposición de hueso necrótico con movilidad del fragmento, presencia de infección (D), dolor y halitosis. En la radiografía lateral de cráneo se observa mayor osteoesclerosis trabecular generalizada, formación de secuestro óseo e invasión del conducto del nervio dentario (E). Se procedió a realizar una secuestrectomía y plastia de tejidos blandos (F); a los tres meses de evolución se observó curación mucosa.



**Figura 3.** Paciente de 70 años de edad con diagnóstico de OMB. Refería dolor mandibular difuso y exposición de hueso necrótico de cinco meses de evolución; tenía dos años y medio de historia de consumo de bifosfonatos IV (ácido zoledrónico zometa), tratamiento para el cáncer de mama e hipertensión arterial sistémica. Exposición de hueso necrótico mandibular izquierdo, sin presencia de absceso, con mucosa eritematosa circundante. Presencia de múltiples fistulas extraorales (A). Osteoesclerosis generalizada desde el reborde alveolar hasta el borde basal mandibular estadio III (B). Desbridación con plastia de tejidos blandos (C). La evolución de la paciente fue favorable con curación mucosa intraoral y disminución de la fistula extraoral.

a base de ácido zoledrónico para tratamiento de cáncer. Dentro de las enfermedades concomitantes se detectó hipertensión arterial, diabetes mellitus y artritis reumatoide. Chang-Ta Chiu y cols. han relacionado la DM como enfermedad concomitante a OMB.<sup>11</sup> Por otro lado, Rogers SN y cols. demostraron que el uso de corticosteroides para tratamiento de diversas enfermedades autoinmunes influye en el desarrollo de OMB, esto debido a que los esteroides intervienen en la regulación del metabolismo óseo.<sup>21</sup> El tabaquismo fue negado en todos los pacientes estudiados; Wessel JH y cols. relacionan la OMB con el tabaquismo debido a que provoca retraso en la cicatrización de heridas y propicia cambios en la mucosa oral, además de que la nicotina provoca vasoconstricción e isquemia en el hueso.<sup>16</sup> La localización fue más frecuente en la mandíbula en la región posterior (75%, seis pacientes) de forma unilateral y con menor frecuencia en el maxilar (25%, dos pacientes), uno en el proceso alveolar posterior y otro en la región alveolar anterior, datos similares a los hallados por Marx y cols. Esto se asocia a la afinidad que tienen los bifosfonatos de constante actividad metabólica ósea como la mandíbula en los procesos alveolares y a las características de la mucosa que la recubre.<sup>26</sup>

En los últimos años, se han publicado varias guías sobre prevención y tratamiento de OMB, cuyas recomendaciones se basan fundamentalmente en el consenso de expertos como la propuesta por la AAOMS en 2014.<sup>9</sup> Algunos estudios mencionan que las tasas de éxito de los regímenes de tratamiento conservador propuestas por la AAOMS y Marx son menores de 20%, que es significativamente más bajo que el éxito de la terapia a base de abordajes quirúrgicos de más de 85%.<sup>33</sup> Según lo reportado en las historias clínicas revisadas de pacientes con OMB del HGZ Núm. 57, las lesiones fueron tratadas según sus características clínicas y radiológicas mediante higiene oral, colutorios de clorhexidina al 0.12%, antibioticoterapia, legrado superficial y/o profundo y plastia de tejidos blandos bajo anestesia local. Para pacientes con grado I como primera instancia es esencial el uso de antibiótico de forma prolongada y enjuague bucal, además de disminuir los factores de riesgo, aunque en los pacientes incluidos en nuestro trabajo ambos casos tuvieron complicaciones e incrementaron su estadio, por lo que se manejaron con legrado superficial, el cual es el tratamiento ideal para pacientes con grado II leve. Por otro lado, en las pacientes que muestren un grado II más severo es necesario un legrado

profundo. En todos los estadios es importante el uso de colutorios orales a base de clorhexidina al 0.12% y antibioticoterapia prolongada. En todos los pacientes que presenten secuestros óseos es necesaria la eliminación sin importar el estadio en el que se encuentren. La literatura refiere la suspensión del tratamiento antirresortivo en caso de requerir intervención quirúrgica; en nuestro caso, no fue necesario debido a que los pacientes no estaban bajo tratamiento farmacológico de BP.<sup>37</sup> El rango de seguimiento de los pacientes fue de tres a seis meses, por lo cual no se tiene un nivel de confianza significativo debido a las posibles complicaciones a largo plazo que pudieran surgir. El tiempo promedio de antibioticoterapia fue de 25.6 días, similar al utilizado en estudios experimentales<sup>26</sup> que reportaron éxito usando esquemas a base de penicilina,<sup>38</sup> lincosamidas y fluoroquinolonas en caso de alergias. Testuya y cols. realizaron un estudio en el cual probaban la eficacia del tratamiento de la OMB con antibiótico (quinolonas por tres semanas) más la eliminación quirúrgica del tejido necrótico, lo cual resultó efectivo en 95% (19 de 20 casos).<sup>39</sup> Es importante tener en cuenta que estos pacientes deben tener un control periódico a largo plazo, ya que el fármaco, como se había mencionado anteriormente, tiene una permanencia promedio en hueso de 10 años, por lo que pueden surgir complicaciones.

## CONCLUSIONES

Los bifosfonatos son excelentes fármacos para el tratamiento de enfermedades del metabolismo óseo y metástasis en hueso, por ello hay que prevenir que surjan complicaciones con su uso. La OMB es una de las complicaciones menos comunes con el uso de antirresortivos. A pesar de la baja incidencia de OMB, es importante que el cirujano dentista y especialistas conozcan el manejo de los pacientes que son susceptibles a padecerla. El diagnóstico oportuno para identificar el estadio en el que se encuentra el paciente, según lo establecido por la AAOMS, y la interpretación de auxiliares imagenológicos son esenciales para el manejo de estos padecimientos. Es importante poner énfasis en seguir los protocolos de prevención en pacientes medicados con BP en cuanto a suspensión del medicamento, extracciones dentales, colocación de implantes o cualquier acto quirúrgico a realizar. El control prolongado de estos pacientes, y los que estén en riesgo, es fundamental para prevenir complicaciones como infecciones o progresión de las mismas.

## BIBLIOGRAFÍA

- Clarke B. Normal bone anatomy and physiology. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008; 3 Suppl 3: S131-139.
- Russell G. Bisphosphonates: the first 40 years. *Bone.* 2011; 49 (1): 2-19.
- Russell RG. Bisphosphonates: from bench to bedside. *Ann N Y Acad Sci.* 2006; 1068: 367-401.
- Qi WX, Tang LN, He AN, Yao Y, Shen Z. Risk of osteonecrosis of the jaw in cancer patients receiving denosumab: a meta-analysis of seven randomized controlled trials. *Int J Clin Oncol.* 2014; 19 (2): 403-410.
- Rogers MJ. New insights into the molecular mechanisms of action of bisphosphonates. *Curr Pharm Des.* 2003; 9 (32): 2643-2658.
- Dunford JE. Molecular targets of the nitrogen containing bisphosphonates: the molecular pharmacology of prenyl synthase inhibition. *Curr Pharm Des.* 2010; 16 (27): 2961-2969.
- Baron R, Ferrari S, Russell RG. Denosumab and bisphosphonates: Different mechanisms of action and effects. *Bone.* 2011; 48 (4): 677-692.
- Iwamoto J, Takeda T, Sato Y. Efficacy and safety of alendronato and risedronate for postmenopausal osteoporosis. *Curr Med Res Opin.* 2006; 22 (5): 919-928.
- Perazella MA, Markowitz GS. Bisphosphonate nephrotoxicity. *Kidney Int.* 2008; 74 (11): 1385-1393.
- Ferlito S, Puzzo S, Palermo F, Verzi P. Treatment of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: presentation of a protocol and an observational longitudinal study of an Italian series of cases. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2012; 50 (5): 425-429.
- Chiu CT, Chiang WF, Chuang CY, Chan SW. Resolution of oral bisphosphonate and steroid-related osteonecrosis of the jaw--a serial case analysis. *J Oral Maxillofac Surg.* 2010; 68 (5): 1055-1063.
- Otto S, Pautke C, Opelz C, Westphal I, Drosse I, Schwager J et al. Osteonecrosis of the jaw: effect of bisphosphonate type, local concentration, and acidic milieu on the pathomechanism. *J Oral Maxillofac Surg.* 2010; 68 (11): 2837-2845.
- De Ponte FS. Osteonecrosis of the jaw: a multidisciplinary approach. Italia: Springer-Verlag, 2012.
- Allen MR, Burr DB. The pathogenesis of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: so many hypotheses, so few data. *J Oral Maxillofac Surg.* 2009; 67 (5 Suppl): 61-70.
- Ruggiero SL, Dodson TB, Fantasia J, Goolday 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 (10): 1938-1956.
- Wessel JH, Dodson TB, Zavras AI. Zoledronate, smoking and obesity are strong risk factors for osteonecrosis of the jaw: a case-control study. *J Oral Maxillofac Surg.* 2008; 66 (4): 625-631.
- Pazianas M, Miller P, Blumentals WA, Bernal M, Kothawala P. 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 (8): 1548-1558.
- Vahtsevanos K, Kyrgidis A, Verrou E, Katodritou E, Triaridis S, Andreadis CG et al. Longitudinal cohort study of risk factors in cancer patients of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *J Clin Oncol.* 2009; 27 (32): 5356-5362.
- Coleman RE. Uses and abuses of bisphosphonates. *Ann Oncol.* 2000; 11 (Suppl 3): 179-184.
- Curi MM, Cossolin GS, Koga DH, Zardetto C, Chistianini S, Feher O et al. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. An initial case series report of treatment combining partial bone resection and autologous platelet-rich plasma. *J Oral Maxillofac Surg.* 2011; 69 (9): 2465-2472.
- Rogers SN, Palmer NO, Lowe D, Randall C. United Kingdom nationwide study of avascular necrosis of the jaws including bisphosphonate-related necrosis. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2015; 53 (2): 176-182.
- Berenson JR, Rosen LS, Howell A, Porter L, Coleman RE, Morley W et al. Zoledronic acid reduces skeletal-related events in patients with osteolytic metastases. *Cancer.* 2001; 91 (7): 1191-1200.
- 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 (5): 527-534.
- Bedogni A, Fusco V, Agrillo A, Campisi G. Learning from experience. Proposal of a refined definition and staging system for bisphosphonate related osteonecrosis of the jaw (BRONJ). *Oral Dis.* 2012; 18 (6): 621-623.
- Bagan JV, Cibrian RM, Lopez J, Leopolo-Rodado M, Carbonell E, Bagán L et al. Sclerosis in bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws and its correlation with the clinical stages: study of 43 cases. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2015; 53 (3): 257-262.
- Marx RE. Oral and intravenous bisphosphonate- induced osteonecrosis of the jaws. Canada. 2da ed. Quintessence Publishing Co., Inc. 2012.
- Uyanne J, Calhoun CC, Le AD. Antiresorptive drug-related osteonecrosis of the jaw. *Dent Clin N Am.* 2014; 58 (2): 369-384.
- Yépez GJ, Martínez NP, Gottberg EN. Osteonecrosis de los maxilares inducida por bifosfonatos. *Rev Odontol Andes.* 2009; 4: 43-54.
- Dodson TB. Intravenous bisphosphonate therapy and bisphosphonate-related osteonecrosis of the Jaws. *J Oral Maxillofac Surg.* 2009; 67 (5 Suppl): 44-52.
- Markose G, Fiona R. Mackenzie. Bisphosphonate osteonecrosis: a protocol for surgical management. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2009; 47 (4): 294-297.
- Tennis P, Rothman KJ, Bohn RL, Tan H, Zavras A, Laskarides C et al. Incidence of osteonecrosis of the jaw among users of bisphosphonates with selected cancers or osteoporosis. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2012; 21 (8): 810-817.
- Grbic JT, Black DM, Lyles KW, Reid DM, Orwoll E, McClung M et al Grbic J. The incidence of osteonecrosis of the jaw in patients receiving 5 mgs of zolendronic acid. Data from the health outcomes and reduced incidence with zolendrónico acid once yearly clinical trials program. *J Am Dent Assoc.* 2010; 141 (11): 1365-1370.
- Rupel K, Ottaviani G, Gobbo M, Contardo L, Tirelli G, Vescovi P et al. A systematic review of therapeutical approaches in bisphosphonates-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ). *Oral Oncol.* 2014; 50 (11): 1049-1057.
- Yamazaki T, Yamori M, Ishizaki T, Asai K, Goto K, Takahashi K et al. Increased incidence of osteonecrosis of the jaw after tooth extraction in patients treated with bisphosphonates: a cohort study. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2012; 41 (11): 1397-1403.
- Atanes-Bonome P, Atanes-Bonome A, Ríos-Lagec P, Atanes-Sandoval AD. Osteonecrosis de los maxilares relacionada con el tratamiento con bifosfonatos. *Semergen.* 2014; 40 (3): 143-148.
- Bamias A, Kastritis E, Bamia C, Moulopoulos LA, Melakopoulous I, Bozas G et al. Osteonecrosis of the

- jaw in cancer after treatment with bisphosphonates: incidence and risk factors. *J Clin Oncol.* 2005; 23 (34): 8580-8587.
37. Pigrau-Serrallach C, Cabral-Galeano E, Almirante-Gragera B, Sordé-Masip R, Rodriguez-Pardo D, Fernandez-Hidalgo N et al. Long-term follow-up of jaw osteomyelitis associated with bisphosphonate use in a tertiary-care center. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2014; 32 (1): 18-22.
38. Reid IR, Cornish J. Epidemiology and pathogenesis of osteonecrosis of the jaw. *Nat Rev Rheumatol.* 2011; 8 (2): 90-96.
39. Ikeda T, Kuraguchi J, Kogashiwa Y, Koyoi 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: 217-222.