



# Osteonecrosis de los maxilares por ingesta de antirresortivos. Revisión de la literatura

Miguel Padilla Rosas,\* Ana Graciela Puebla Mora,\*\* Cecilia Roles Gómez\*

## RESUMEN

Los antirresortivos (AR) son un grupo de medicamentos que se utilizan en el tratamiento de la osteoporosis y de algunos tipos de cáncer, entre este grupo de medicamentos se encuentran los bifosfonatos (BFs) y los anticuerpos monoclonales. Con el paso del tiempo se ha asociado la ingesta de dichos medicamentos al desarrollo de osteonecrosis de los maxilares (ONM), lo que es un riesgo para los pacientes que son medicados con dichos fármacos. Esta complicación tiene un impacto directo en la vida del paciente, hay varias presentaciones para estos medicamentos, pueden ser administrados por vía oral o parenteral y tienen diferentes riesgos de occasionar ONM. Dicho riesgo se asocia a varios factores entre los que se encuentran como principales la vía de administración del medicamento y el tiempo de utilización. Es de suma importancia que todo odontólogo general o especialista conozca este riesgo y evite que se presente.

**Palabras clave:** Antirresortivos, osteonecrosis mandibular, bifosfonatos, anticuerpos monoclonales.

## INTRODUCCIÓN

En este artículo de revisión se llevó a cabo la búsqueda de literatura actualizada en la que se analiza el riesgo, la incidencia y la prevalencia de desarrollar osteonecrosis de los maxilares (ONM) en pacientes que están bajo tratamiento de antirresortivos (AR).

## ANTECEDENTES

La osteonecrosis por fármacos es un efecto adverso potencialmente grave que deja secuelas difíciles de

## ABSTRACT

*Antiresorptives (AR) are a group of drugs used in the treatment of osteoporosis and some types of cancer, including bisphosphonates (BFs) and monoclonal antibodies. With the passage of time has been associated the intake of these drugs to the development of osteonecrosis of the jaw (ONM), which is a risk for patients who are medicated with these drugs. This complication has a direct impact on the life of the patient, there are several presentations for these drugs, they can be administered orally or parenterally and they have different risks of causing ONM. This risk is associated with several factors, including the route of administration of the drug and the time of use. It is very important that any general dentist or specialist know this risk and prevent it from occurring.*

**Key words:** *Antiresorptive agents, mandibular osteonecrosis, bisphosphonates, monoclonal antibodies.*

tratar, lo que interfiere en la calidad de vida de los pacientes, en algunos casos es posible prevenirlo o en otros es necesario contemplarlo.<sup>1</sup>

Existe suficiente evidencia clínica y bibliográfica del desarrollo de ONM por la ingesta de AR, debido a la alteración que causa en los osteoclastos.<sup>2,3</sup>

Cada año se reportan más casos de consumo elevado de AR, debido muchas veces a la prescripción indiscriminada por parte de especialistas de la medicina que los prescriben. Este incremento en los casos de ingesta de AR se debe en parte a que cada vez más enfermedades son tratadas con este medicamento, entre las cuales se encuentran osteoporosis, cáncer con riesgo de metástasis a hueso o cáncer óseo primario, osteogénesis imperfecta, mieloma múltiple, entre otras que afectan a los pacientes.<sup>4,5</sup>

La osteoporosis es muy frecuente en la población femenina postmenopáusica, con una elevada morbilidad que se asocia a las fracturas.<sup>6</sup>

Tras años de ingesta de bifosfonatos (BFs) se ha identificado la aparición de osteonecrosis como

\* Profesor de tiempo completo adscrito al Departamento de Clínicas Odontológicas.

\*\* Profesor de tiempo completo adscrito al Departamento de Microbiología y Patología.

Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara.

Recibido: 20 de octubre de 2016. Aceptado: 15 de diciembre de 2016.

efecto adverso en el territorio maxilofacial, siendo el primer efecto asociado.<sup>7,8</sup>

La osteonecrosis se define como la necrosis aséptica del hueso que se debe a una alteración en la remodelación del hueso. En el caso de la osteonecrosis asociada a la ingesta de BFs es provocada por la acción directa en el osteoclasto, en el que limita su función de resorción del tejido óseo.<sup>9</sup>

Los BFs se administran de manera oral o parenteral, la indicación de los orales para el tratamiento de la osteoporosis y los parenterales para el tratamiento de cáncer metastásico, mieloma múltiple, hipercalcemia por malignidad, enfermedad de Paget, osteogénesis imperfecta, entre otras.<sup>10</sup>

El riesgo de desarrollar ONM depende del medicamento y la frecuencia con que éste se administra.<sup>11</sup>

Han aparecido en el mercado nuevos antirresortivos, siendo éstos más potentes que los predecesores. Hay que tomar en cuenta que dependiendo de la patología a tratar se administran de forma diferente, pueden ser de manera diaria, semanal, mensual, trimestral o anual, de ingesta oral o aplicación parenteral, pero se sabe que el efecto terapéutico está presente hasta por 10 años después de dejar de tomar los medicamentos.<sup>10</sup>

De acuerdo con reportes en la literatura 75% de los casos de osteonecrosis surgieron tras procedimientos de cirugía oral, aunque no es posible determinar si la necrosis ya existía antes o surgió después del tratamiento. El otro 25% restante apareció de manera espontánea, por lo regular asociado a la presencia de torus, exóstosis o zonas sometidas a trauma por prótesis desadaptadas.<sup>12</sup>

Se ha demostrado que la necrosis es tiempo-dependiente, por lo que el riesgo suele surgir entre cuatro meses y seis años de iniciado el tratamiento.<sup>13,14</sup>

Durante el primer año de tratamiento la incidencia es baja (1.5%), pero a los tres años aumenta entre 7.5 y 10%, dependiendo del reporte que se consulte. En 31% de los casos documentados la exposición ósea fue asintomática y su diagnóstico fue accidental. La incidencia de osteonecrosis se ha registrado de 0.8 a 12% con los parenterales y ha sido menor con los de administración oral (estimándose entre 0.01 y 0.04%), con un tiempo de latencia hasta de tres años con la de administración endovenosa y la enfermedad que necesita tratarse.<sup>15-17</sup> La aparición de los efectos asociados a la vía oral puede ser cuestión de tiempo, al saber que el riesgo aumenta con la dosis acumulada, la incidencia puede incrementarse con la exposición prolongada. Se estima que la incidencia de ONM en pacientes con osteoporosis es

mínima: entre 1/10,000 y 100,000 tratamientos y de 3 a 11% en pacientes con patología maligna.<sup>18,19</sup>

La mandíbula se ve afectada dos veces más que el maxilar (de 63 a 80% en la mandíbula y de 14 a 38% en el maxilar, sólo 5.5% en ambos huesos) y los sitios de mayor exposición ósea son aquéllos donde el mucoperiostio de revestimiento es más delgado (cara lingual mandibular, zona vestibular posterior del maxilar y las zonas de exostosis maxilomandibular).<sup>20,21</sup>

La forma en la que se manifiesta más frecuentemente (69%) es en la falta de cicatrización después de una exodoncia o bien de una exposición ósea con inflamación e infección asociadas a cirugía oral.<sup>21</sup>

Los BFs inducen la apoptosis de los osteoclastos, por lo que inhiben la resorción ósea. La osteonecrosis se produce por la falta en el aporte vascular y la falta de remodelación y regeneración ósea.<sup>18,22</sup>

La Agencia Española del Medicamento publicó en 2005 una alerta sobre el riesgo de producir osteonecrosis en los maxilares con la ingesta de bifosfonatos parenterales y en 2009 con los de ingesta oral.<sup>23,24</sup>

En 2010 la Agencia de Alimentos y Drogas de Estados Unidos (FDA por sus siglas en inglés) advirtió sobre el riesgo de aparición de fracturas atípicas de fémur, subtrocantéreas y diafisiarias en pacientes que ingieren bifosfonatos para el tratamiento de la osteoporosis.<sup>25</sup>

El anticuerpo monoclonal más utilizado es<sup>10,26</sup> denosumab.

En el cuadro I se muestran los principales antirresortivos y la vía de administración.<sup>10,23,24</sup>

En la etapa inicial del proceso de osteonecrosis se produce una afectación del tejido oral mucoso

**Cuadro I. En esta tabla se enumeran los principales antirresortivos y su vía de administración.**

Bifosfonatos		Anticuerpo monoclonal
Vía oral	Vía parenteral	Vía parenteral
Aledronato	Ácido ibandrónico o ibandronato	Dinosumab
Clodronato	Pamidronato	
Etidronato	Ácido zoledrónico	
Risedronato		
Tiludronato		

con una hiperplasia y fistulización del mismo para posteriormente dar lugar a la destrucción ósea.<sup>27</sup>

Los efectos de los BFs intravenosos en el hueso pueden persistir incluso 12 años después de suspendido el tratamiento, parecen tener el mismo comportamiento con respecto al empleo de la dosis oral.<sup>5</sup>

La osteonecrosis suele manifestarse en pacientes que han tomado BFs orales durante más de tres años, con un tiempo medio de consumo de 5.6 años (rango: 3.3-10.2 años), en cambio con los de administración endovenosa puede ser inferior a un año (9.3 meses para el ácido zoledrónico y 14.1 meses para el pamidronato).<sup>28,29</sup>

La vía de administración endovenosa se utiliza para indicaciones oncológicas.<sup>17</sup>

La vida media de los BFs es por años, por lo que no tiene sentido la interrupción del tratamiento antes o después de la intervención odontológica como medida de prevención ante la posible aparición de osteonecrosis.<sup>30</sup>

Otra de las indicaciones del uso de BFs es en el tratamiento de la enfermedad de Paget o hipercalcemia asociada a neoplasias. Es importante resaltar el efecto positivo que tiene el tratamiento de bifosfonatos en la calidad de vida y en el pronóstico de los pacientes que padecen enfermedades graves como el mieloma múltiple, las metástasis óseas de tumores sólidos de mama, próstata o pulmón.<sup>4</sup>

Uno de los objetivos de esta revisión no es alentar o mitificar el uso de BFs, sino sensibilizar al médico sobre el consumo bien indicado, controlado y siguiendo las instrucciones específicas de cada medicamento, informando al paciente sobre los posibles efectos secundarios y hacer conscientes a los especialistas que prescriben los medicamentos de la importancia del control odontológico. En lo referente a los odontólogos es recomendable incluir en sus historias clínicas preguntas específicas sobre el uso de este grupo de medicamentos, explicar al paciente y a algún familiar el riesgo de que se presente ONM y contar con la firma de consentimiento informado antes de iniciar cualquier tratamiento dental.

Otro medicamento de reciente aplicación como antirresortivo son los anticuerpos monoclonales, en un principio se consideraba que no había riesgo de ocasionar ONM, pero bastó el paso del tiempo para comenzar a observar los casos de ONM.<sup>31-33</sup>

Actualmente en un esfuerzo por minimizar el número de casos de ONM se han organizado comités de vigilancia para buscar la posibilidad de

contar con tablas de tratamientos y dosis para cada enfermedad.<sup>34,35</sup>

## CONCLUSIONES

Después de revisar de manera exhaustiva la literatura, nos percatamos de que el número de pacientes tratados con antirresortivos va en aumento, lo mismo que las enfermedades que son tratadas con este grupo de medicamentos y de que hay muchos reportes de casos con ONM asociada a la ingesta de antirresortivos. No obstante, llama la atención que para los médicos que los prescriben y para gran parte de los profesionales de la odontología hay desconocimiento de los riesgos que ocasionan en estos pacientes. Es un buen momento para que modifiquemos las historias clínicas e identificar a los pacientes, tomarnos el tiempo de explicar a éstos y a sus familiares del riesgo, hacerles firmar la carta de consentimiento informado y tomar las precauciones durante el tratamiento odontológico, para así evitar al máximo el riesgo de desarrollar ONM.

## REFERENCIAS

1. Jones JP Jr. Etiology and pathogenesis of osteonecrosis. Semin Arthroplast. 1991; 2: 160-168.
2. Visekruna M, Wilson D, McKiernan FE. Severely suppressed bone turnover and atypical skeletal fragility. J Clin Endocrinol Metab. 2008; 93 (8): 2948-2952.
3. Lieberman JR, Berry DJ, Montv MA, Aaron RK, Callaghan JJ, Rayadhyaksha A et al. Osteonecrosis of the hip: management in the twenty-first century. J Bone Joint Surg Am. 2002; 84 (5): 834-853.
4. Castillo-Pardo de Vera JL, García de Marcos JA, Arroyo-Rodríguez S, Galdeano-Arenas M, Calderón-Polanco J. Osteonecrosis de los maxilares asociada al empleo de bifosfonatos. Rev Esp Cirug Oral y Maxilofac. 2007; 29 (5): 295-308.
5. Pastor-Zuazaga D, Garatea-Crelgo J, Martino-Gorbea R, Etayo-Pérez A, Sebastián-López C. Osteonecrosis maxilar y bisfosfonatos: presentación de tres nuevos casos. Med Oral Patol Oral Cir Bucal. 2006; 11 (1): 76-79.
6. Calvo-Pita C. Tratamiento farmacológico de la osteoporosis primaria posmenopáusica. Guía Farmacoterapéutica interniveles de las Islas Baleares. Abril-Junio 2009.
7. Escobar-López EA, López-López J, Marques-Soares MS, Chimenos-Küstner E. Osteonecrosis de los maxilares asociada a bisfosfonatos: revisión sistemática. Av Odontoestomatol. 2007; 23 (2): 91-101.
8. Marx RE, Sawatari Y, Fortin M, Broumand V. Bisphosphonate-induced exposed bone (osteonecrosis/osteopetrosis) of the jaws: risk factors, recognition, prevention, and treatment. J Oral Maxillofac Surg. 2005; 63 (11): 1567-1575.
9. Ruggiero SL, Dodson TB, Assael LA, Landesberg R, Marx RE, Mehrotra B; American Association of Oral and Maxillofacial

- Surgeons. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws--2009 update. *J Oral Maxillofac Surg.* 2009; 67 (5 Suppl): 2-12.
10. VV. AA. Fármacos moduladores de la mineralización ósea. En: Martindale. Guía completa de consulta farmacoterapéutica. S.L. Pharma Editores; 2008. pp. 1703-1725.
  11. Cardona-Tortajada F, Sainz-Gómez E, Figuerido-Garmedia J. Osteonecrosis de los maxilares. Un efecto secundario o una complicación de los bifosfonatos. Boletín de Información Farmacoterapéutica de Navarra. 2009; 17 (5): 21-23.
  12. Calvo-Catalá J, Campos-Fernández C, García-Borrás JJ, Román-Ivorra J, Rosas Gómez de Salazar J. Riesgo de osteonecrosis mandibular en pacientes con osteoporosis tratados con bifosfonatos. *Rev Sociedad Val Reuma.* 2009; 3 (2): 37-42.
  13. Vidal MA, Benítez D, Torres LM. Revisión de las implicaciones clínicas del ácido zoledrónico en el tratamiento del dolor. *Rev Soc Esp Dolor.* 2006; 13 (8): 553-560.
  14. Black DM, Delmas PD, Eastell R, Reid IR, Boonen S, Cauley JA et al. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med.* 2007; 356 (18): 1809-1822.
  15. Jaimes M, Chaves-Netto HD, Olate S, Chaves MG, Barbosa RA. Bifosfonatos y osteonecrosis de los maxilares: consideraciones sobre su tratamiento. *Int J Morphol.* 2008; 26 (3): 681-688.
  16. Mareque J, Ferrés E. Bisfosfonatos y osteonecrosis en los maxilares. Guía clínica de aplicación en la CUO. *Rev Oper Dent Endod.* 2007; 5: 61.
  17. Bagan JV, Murillo J, Jimenez Y, Poveda R, Milian MA, Sanchis JM et al. Avascular jaw osteonecrosis in association with cancer chemotherapy: series of 10 cases. *J Oral Pathol Med.* 2005; 34 (2): 120-123.
  18. Chamizo-Carmona E, Gallego-Flores A, Loza-Santamaría E, Herrero-Olea A, Rosario-Lozano MP. Systematic literature review of bisphosphonates and osteonecrosis of the jaw in patients with osteoporosis. *Reumatol Clin.* 2013; 9 (3): 172-177.
  19. Álvarez-Álvarez R, Mendoza-Garcés F, Torre-Mollinedo F, Callejo-Orcasitas A, Arizaga-Maguregui A. Actualización en el tratamiento de la osteoporosis: manejo desde una unidad del dolor (1.<sup>a</sup> parte). *Rev Soc Esp Dolor.* 2014; 21 (6): 328-337.
  20. Casal-Llorente C, Someso-Orosa E, Rey-Rodríguez E, Álvarez-Crucio AM, Fariña-Rodríguez J. Osteonecrosis mandibular: un problema importante poco conocido de la terapia con bifosfonatos. *Cad Aten Primaria.* 2011; 18: 20-23.
  21. Echeveste-Inzagariay JM, Martínez-Morentin M. Osteonecrosis mandibular relacionada con la toma de bifosfonatos por vía oral: a propósito de un caso. *Sémergen.* 2011; 37 (8): 430-432.
  22. Lee SH, Chang SS, Lee M, Chan RC, Lee CC. Risk of osteonecrosis in patients taking bisphosphonates for prevention of osteoporosis: a systematic review and meta-analysis. *Osteoporos Int.* 2014; 25 (3): 1131-1139.
  23. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMED). Comunicación sobre riesgos de medicamentos para profesionales sanitarios. Ref: 2005/17. Bifosfonatos de administración parenteral y osteonecrosis del maxilar.
  24. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMED). Recomendaciones para la prevención de la osteonecrosis del maxilar asociada al tratamiento con bifosfonatos. Comunicación sobre riesgos de medicamentos para profesionales sanitarios. Ref: 2009/10.
  25. González-Jiménez E, Álvarez-Ferre J, Aguilar-Cordero MJ. Osteonecrosis mandibular y maxilar secundaria a bifosfonatos: presentación de tres nuevos casos. *Int J Morphol.* 2011; 29 (3): 1022-1027.
  26. 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.
  27. Junquera LM, Martín-Granizo R. Diagnóstico, prevención y tratamiento de la osteonecrosis de los maxilares por bifosfonatos: recomendaciones de la Sociedad Española de Cirugía Oral y Maxilofacial (SECOM). *Rev Esp Cirug Oral y Maxilofac.* 2008; 30 (3): 145-156.
  28. Sosa HM, Bagán SJ, Junquera GL. Osteonecrosis de los maxilares: documento de consenso. *Rev Osteoporos Metab Miner.* 2009; 1 (1): 41-51.
  29. Fernández-López RG, Arellano-Flores AM, Velázquez-Serrano SN. Osteonecrosis mandibular asociada a bifosfonatos. Presentación de un caso clínico. *Rev Odont Mex.* 2013; 17 (1): 47-50.
  30. Sartori P, Rajcovich G, Taborda N, Saleme Daza M.C., Nally C. Osteonecrosis del maxilar inferior por bifosfonatos. Presentación de caso. *Rev Argent Radiol.* 2015; 79 (1): 40-46.
  31. Diz P, López-Cedrún JL, Arenaz J, Scully C. Denosumab-related osteonecrosis of the jaw. *J Am Dent Assoc.* 2012; 143 (9): 981-984.
  32. Dupic G, Collangettes D, Dillies AF, Calvet L, Tournilhac O, Bay JO et al. Bisphosphonate and denosumab-related osteonecrosis of the jaw: Epidemiology, diagnosis and management. *Bull Cancer.* 2015; 102 (12): 1010-1019.
  33. Mawardi H, Enzinger P, McCleary N, Manon R, Villa A, Treister N et al. Osteonecrosis of the jaw associated with ziv-afiblercept. *J Gastrointest Oncol.* 2016; 7 (6): E81-E87.
  34. Khan AA, Morrison A, Kendler DL, Rizzoli R, Hanley DA, Felsenberg D et al. Case-based review of osteonecrosis of the Jaw (ONJ) and application of the international recommendations for management from the international task force on ONJ. *J Clin Densitom.* 2017; 20 (1): 8-24.
  35. Japanese Allied Committee on Osteonecrosis of the Jaw, Yoneda T, Hagino H, Sugimoto T, Ohta H, Takahashi S et al. Antiresorptive agent-related osteonecrosis of the jaw: Position Paper 2017 of the Japanese Allied Committee on Osteonecrosis of the Jaw. *J Bone Miner Metab.* 2017; 35 (1): 6-19.

Correspondencia:

**Dr. Miguel Padilla Rosas**

Departamento de Microbiología y Patología  
Sierra Mojada 950, Col. Independencia,  
C.P. 44340, Guadalajara, Jalisco, México  
Teléfono: +52 (33) 1058 5200  
E-mail: miguelpadilla\_rosas@hotmail.com