

RECOMENDACIONES DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE CIRUGÍA ORAL Y MAXILOFACIAL (SECOM) PARA EL DIAGNÓSTICO, PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO DE LA OSTEONECROSIS POR BISFOSFONATOS.

INTRODUCCIÓN

Los bisfosfonatos son análogos estables de los pirofosfatos inorgánicos que han demostrado su eficacia para el tratamiento de diversas patologías, como las lesiones osteolíticas asociadas a metástasis óseas o al mieloma múltiple, hipercalcemia maligna, enfermedad de Paget y osteoporosis. Es importante para el clínico conocer los diferentes tipos de aminobisfosfonatos comercializados, así como su potencia relativa. En la tabla I se recopilan las principales características de estos medicamentos y su nombre comercial pero la industria está en continua evolución. La constatación en la pertinente historia clínica de la utilización de alguno de estos fármacos, constituye el punto de partida de todas las medidas de diagnóstico y profilaxis de la osteonecrosis de los maxilares en relación con bisfosfonatos (OMRB).

A finales del 2003 y comienzos del 2004 se recogieron en la literatura científica los primeros casos que sugerían una asociación entre la administración de aminobisfosfonatos intravenosos y la presentación de exposiciones óseas de evolución tórpida en los maxilares. En la actualidad se podría hablar, al menos académicamente, de dos entidades con diferentes grados de información científica: las osteonecrosis en relación con la administración intravenosa de estos medicamentos y las osteonecrosis en relación con la administración oral. Para el primer grupo las estrategias de prevención y tratamiento empiezan a estar consolidadas, mientras que para el segundo se precisará de una mayor documentación científica para alcanzar este objetivo. En la tabla II se recogen las principales diferencias entre estas dos entidades.

Los factores de riesgo que se relacionan con la presentación de las OMRBs pueden simplificarse de la siguiente manera:

1. Los pacientes con mieloma múltiple tienen el mayor riesgo de presentación de OMRB que se incrementa un 9% por cada década que aumente la edad. En segundo lugar estarían las pacientes con cáncer de mama.
2. Los pacientes a tratamiento concomitante con corticoesteroides parecen tener un

mayor riesgo de osteonecrosis.

3. La vía intravenosa en pacientes oncológicos, los bisfosfonatos de mayor potencia (ácido zoledrónico), y un mayor tiempo de empleo y/o dosis se asocian con una mayor frecuencia de presentación de OMRB.
4. Las osteonecrosis suele presentarse en pacientes que han tomado bisfosfonatos orales durante más de tres años, con un tiempo medio de consumo de 5,6 años (rango: 3,3-10,2 años). En cambio el tiempo de utilización de los pacientes con osteonecrosis en relación con los bisfosfonatos intravenosos puede ser inferior a 1 año (9,3 meses para el ácido zoledrónico y 14,1 meses para el pamidronato).
5. En las osteonecrosis en relación con los aminobisfosfonatos intravenosos los antecedentes de cirugía dentoalveolar multiplican por siete la posibilidad de presentación de OMRB, pero la presencia de patología inflamatoria (dental o periodontal) incrementa en el mismo porcentaje esta posibilidad.
6. En las osteonecrosis en relación con aminobisfosfonatos orales, mucho más infrecuentes, el 50% de los casos se presentan espontáneamente (sin antecedentes de cirugía dentoalveolar), localizándose mayoritariamente en los segmentos posteriores de la mandíbula.
7. Los efectos de los aminobisfosfonatos intravenosos sobre el hueso pueden persistir incluso 10 años después de suspendido el tratamiento.
8. La utilización de aminobisfosfonatos intravenosos para las indicaciones clásicas de los orales (osteoporosis, prevención de fracturas de cadera y vertebrales: Zometa, 5 mg una dosis anual, durante tres años), parece tener el mismo comportamiento con respecto a las osteonecrosis que el empleo de bisfosfonatos orales.

OBJETIVOS

1. Facilitar el diagnóstico clínico y complementario de las osteonecrosis por bisfosfonatos por parte de los diversos especialistas de la salud oral.
2. Explicitar las medidas preventivas más apropiadas para limitar el número de casos de esta patología, a la luz de los conocimientos actuales.
3. Detallar la forma de tratamiento más reconocida para los diferentes estadios de la osteonecrosis, una vez establecida.
4. Proporcionar un documento para la buena praxis médica y odontológica en los pacientes que padecen esta enfermedad o estén en riesgo de sufrirla.

OSTEONECROSIS EN RELACIÓN CON BISFOSFONATOS. DEFINICIÓN DE CASO. CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

Al objeto de diferenciar la osteonecrosis de los maxilares en relación con bisfosfonatos (OMRB) de otras patologías que cursen con exposiciones óseas y retrasos en la cicatrización de los procesos alveolares se deben de tener en cuenta los siguientes criterios de diagnóstico e inclusión:

Clínicos

1. Paciente que ha recibido, está recibiendo o recibió bisfosfonatos intravenosos u orales sin antecedentes previos de radioterapia en el territorio maxilofacial. La existencia de un antecedente previo de radioterapia cérvico-facial conllevará un diagnóstico diferencial comprometido entre una osteonecrosis física, química o mixta.
2. Presencia de una o varias lesiones ulceradas con exposición ósea en el maxilar superior y/o la mandíbula de más de seis semanas de evolución.
3. Esta exposición ósea puede ser asintomática y autolimitada en su tamaño o acompañarse de dolor, aumento en su extensión y formación de sequestros óseos.
4. Algunos casos de OMRB pueden presentarse sin una exposición ósea franca, predominando el dolor de origen no filiado, con o sin pequeñas fístulas orales.

Pruebas Complementarias

1. Ortopantomografía. Puede no aportar información en estadios precoces de la OMRB.
2. Tomografía Computarizada/Resonancia Magnética (TC/RM). Pueden posibilitar un diagnóstico precoz, y definir la verdadera extensión de la osteonecrosis, confirmando también el estadio clínico y por tanto orientando hacia el tratamiento específico para cada caso.
3. Cultivos microbiológicos y antibiograma.

Biopsia

1. La biopsia del hueso expuesto se hará obligatoriamente ante la sospecha de que el origen de la lesión guarde relación con la patología primaria que motivó la utilización intravenosa de los bisfosfonatos, especialmente si se trata de enfermos con antecedentes de mieloma múltiple.
2. En los pacientes a tratamiento con bisfosfonatos orales se deberá hacer una biopsia ante la mínima sospechosa clínica de que se trate de un carcinoma epidermoide oral.

OSTEONECROSIS EN RELACIÓN CON BISFOSFONATOS. PREVENCIÓN DE LA PATOLOGÍA

BISFOSFONATOS INTRAVENOSOS EN PACIENTE ONCOLÓGICOS.

PREVENCIÓN

ANTES DE LA ADMINISTRACIÓN DEL TRATAMIENTO INTRAVENOSO

1. Los diferentes especialistas (oncólogos, hematólogos, ginecólogos, urólogos, etc.) deberían, si fuera posible, solicitar una valoración del paciente por parte del especialista en salud oral, antes del inicio del tratamiento.
2. El especialista en salud oral deberá evaluar la existencia de focos infecciosos presentes o futuros y proceder a su inmediato tratamiento. Si precisara la realización de exodoncias deberá empezar su plan de tratamiento con este acto quirúrgico, al objeto de generar un intervalo de tiempo prudencial (15-20 días) entre la exodoncia y la primera administración intravenosa del bisfosfonato. Los dientes con un pronóstico incierto deberán ser exodonciados. No se recomienda la colocación de implantes.
3. El dentista deberá realizar todos los tratamientos no invasivos apropiados para alcanzar un buen nivel de salud oral, informando al paciente sobre la importancia de este objetivo como principal medida profiláctica de la osteonecrosis. Estos tratamientos conservadores pueden realizarse durante la administración del bisfosfonato.
4. El dentista deberá evaluar y corregir la posible existencia de traumatismos protéticos, especialmente sobre las superficies linguales de la mandíbula. También debe evaluar y corregir la posible presencia de tori y exóstosis de gran tamaño.
5. El dentista y el especialista médico bajo cuyo criterio se instaurará el tratamiento intravenoso del aminobisfosfonato deberá informar y concienciar al paciente sobre los riesgos relacionados con la cirugía dentoalveolar una vez que se ha instaurado el

tratamiento y la persistencia de los mismos durante un largo periodo de tiempo después de su aplicación.

DURANTE LA ADMINISTRACIÓN DEL TRATAMIENTO INTRAVENOSO

1. Deberá evitarse la realización de cualquier tipo de cirugía oral e implantológica.
2. Ante la presencia de un foco infeccioso el tratamiento de los conductos debe ser la primera indicación, procurando un mínimo trauma periapical y periodontal.
3. El dentista deberá controlar periódicamente el estado de salud oral del paciente, manteniendo sus óptimas condiciones. Se recomiendan controles cada cuatro meses.

DESPUÉS DEL TRATAMIENTO INTRAVENOSO

1. Deberá evitarse la realización de cualquier tipo de cirugía oral al menos durante un periodo no inferior a los 10 años de la última administración del bisfosfonato.
2. El dentista deberá motivar y mantener un riguroso control de la salud oral del paciente, durante largo tiempo.

BISFOSFONATOS ORALES o BISFOSFONATOS INTRAVENOSOS (Zometa) a una dosis anual durante tres años . PREVENCIÓN.

ANTES DE LA ADMINISTRACIÓN DEL TRATAMIENTO ORAL

1. Los diferentes especialistas que prescriben el tratamiento deben informar y recomendar a sus pacientes la evaluación de su salud oral antes del inicio del tratamiento.
2. Los especialistas en salud oral tienen un plazo de 3 años para alcanzar un óptimo estado de salud oral. Durante este periodo se podrá realizar todo tipo de tratamiento quirúrgico y rehabilitador, comenzando por los que requieran un mayor compromiso en el remodelado óseo.

DURANTE LA ADMINISTRACIÓN DEL TRATAMIENTO ORAL

Pacientes con menos de tres años de tratamiento, sin factores de riesgo

1. Los especialistas de la salud oral podrán realizar cualquier tipo de tratamiento quirúrgico, y rehabilitador (implantología) que requiere el buen cuidado de su paciente.
2. Se deberá obtener un consentimiento informado que añada a los riesgos propios de cada cirugía, la osteonecrosis en relación con la ingesta del bisfosfonato oral.
3. Se deberá controlar periódicamente el estado de salud oral.

Pacientes con menos de tres años de tratamiento, con factores de riesgo: ingesta concomitante de corticoides, edad por encima de los 70 años.

1. Sería recomendable, si las condiciones clínicas lo permiten, la suspensión del medicamento durante un periodo de tres meses antes de la realización de cualquier tipo de cirugía oral.
2. La reincorporación del tratamiento se realizará cuando la cicatrización de la cirugía efectuada haya concluido. En el caso de la cirugía implantológica se recomienda un plazo mínimo de tres meses.
3. La determinación sanguínea en ayunas del telopéptido C-terminal del colágeno tipo I (b-CTx) que rinda valores superiores a 150 pg/mL permitiría realizar cualquier tipo de cirugía con mínimo riesgo y sin la necesidad de suspender el aminobisfosfonato. Sin embargo este parámetro precisa de mayor evidencia científica para confirmar su validez.
4. Aunque pendiente de una mayor evidencia científica, es posible que la cirugía en el maxilar superior tenga una significativa menor incidencia de osteonecrosis por lo que las recomendaciones anteriores pudieran ser más flexibles.
5. Se debe obtener un consentimiento informado que añada a los riesgos propios de cada cirugía, la osteonecrosis en relación con la ingesta del bisfosfonato oral.
6. Controlar periódicamente el estado de salud oral.

Pacientes con más de tres años de tratamiento, con o sin factores de riesgo.

1. Las mismas recomendaciones que en el grupo precedente.

OSTEONECROSIS EN RELACIÓN CON BISFOSFONATOS. TRATAMIENTO DE LA PATOLOGÍA INSTAURADA

Estadio 1: exposición de hueso necrótico, asintomática y sin signos de infección

1. Cuantificación en milímetros del tamaño de la exposición.
2. Sugerir, si fuera posible, la suspensión del aminobisfosfonato por parte del

especialista que lo prescribió.

3. Pautar enjuagues con colutorio de clorhexidina al 0.12% o al 0,2% cada 12 horas durante 15 días.
4. Control evolutivo a los 15 días:
 - Igual o menor tamaño de exposición que en el momento del diagnóstico: mantener la misma pauta durante otros 15 días.
 - Incremento en el tamaño de la exposición, dolor o signos de infección: aplicar el tratamiento de estadio 2.
5. Control evolutivo al mes:
 - Mejoría o resolución: sugerir al especialista correspondiente la restauración del aminobisfosfonato si la situación clínica del paciente lo aconseja. Aplicar rigurosamente las normas de prevención.
 - Incremento en el tamaño de la exposición, dolor o signos de infección: aplicar el tratamiento de estadio 2.

Estadio 2: exposición de hueso necrótico, en pacientes con dolor y signos de infección.

1. Cuantificación en milímetros del tamaño de la exposición.
2. Recomendar, si fuera posible, la suspensión del aminobisfosfonato por parte del especialista que lo prescribió.
3. Pautar enjuagues con colutorio de clorhexidina al 0.12% o al 0,2% cada 12 horas durante 15 días.
4. Administrar antibioterapia oral de manera empírica: (en muchos casos no se dispone de antibiograma)
 - Primera indicación: Amoxicilina/ ácido clavulánico 2000/125 mgrs. cada 12 horas, durante 15 días. En los protocolos americanos: Penicilina VK 500 mgrs. cada 8 horas.
 - Alérgicos a Penicilina: Levofloxacino 500 mgrs. cada 24 horas, durante 15 días
5. Administrar anti-inflamatorios no esteroideos por vía oral.
6. Control evolutivo a los 15 días:
 - Menor tamaño de exposición, desaparición o mejoría del dolor, desaparición de los signos flogóticos: pasar a tratamiento de estadio 1.
 - Persistencia o agravamiento de la sintomatología:
 - Mantener la misma pauta de tratamiento durante otros 15 días.

Solicitar estudio complementario: TC/RM (aunque se disponga de estudio previo)

7. Control evolutivo al mes:

Desaparición del dolor, desaparición de los signos flogóticos: pasar a tratamiento de estadio 1. Promover, si la situación clínica lo requiere, la reincorporación del tratamiento con el aminobisfosfonato. Aplicar rigurosamente las normas de prevención.

Persistencia o agravamiento de la sintomatología: valorar la necesidad del tratamiento recomendado para el estadio 3.

Estadio 3: exposición de hueso necrótico, en pacientes con dolor, signos de infección y evidencia clínica o radiográfica de secuestro óseo u otra complicación.

1. Recomendar, si fuera posible, la suspensión del aminobisfosfonato por parte del especialista que lo prescribió.
2. Administrar antibioterapia oral y enjuagues con clorhexidina según la pauta recogida en el estadio 2.
3. Bajo anestesia local, si fuera posible, eliminar el secuestro óseo incluyendo, si precisara, la exodoncia de los dientes involucrados, irrigación del lecho quirúrgico con clorhexidina 0,2% y cierre del defecto con material reabsorbible.
4. Control evolutivo a los 15 días:
Evolución favorable: suspender la antibioterapia oral y los anti-inflamatorios. Mantener los enjuagues con el colutorio. Aplicar rigurosamente las normas de prevención sobre los dientes remanentes. Control a los 15 días.
Evolución desfavorable (incremento en la exposición, dolor intenso, signos de infección): Mantener antibioterapia, enjuagues y anti-inflamatorios durante 15 días.
5. Control evolutivo al mes:
Evolución favorable: Promover, si la situación clínica lo requiere, la reincorporación del tratamiento con el aminobisfosfonato. Aplicar rigurosamente las normas de prevención sobre dientes remanentes.
Evolución desfavorable: Programar nueva cirugía, igualmente conservadora bajo anestesia local.

Referencias recomendadas

- 1.- Bagán JV, Murillo J, Jiménez Y, Poveda R, Milian MA, Sanchos JM et al. Avascular jaw osteonecrosis in association with cancer chemotherapy: series of 10 cases. *J Oral Pathol Med* 2005;34:120-3.
- 2.- Bagán JV, Jiménez Y, Murillo J, Hernández S, Poveda R, Sanchis JM, et al. Jaw osteonecrosis associated with bisphosphonates: multiple exposed areas and its relationship to teeth extractions. Study of 20 cases. *Oral Oncol* 2006; 42:327-9.
- 3.- Jiménez Y, Bagán JV. Los Bisfosfonatos, nueva causa de osteonecrosis maxilar por fármacos: Situación actual. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2005;10:88-91.
- 4.- Ponte N, Estefanía R, Aguirre JM. Bisfosfonatos y Patología Oral I. Aspectos generales y preventivos. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2006;11:396-400.
- 5.- Barrientos FJ, Peral B, de la Peña G, Sánchez LA, García JM, Serrat A, et al. Osteonecrosis de los maxilares inducida por bisfosfonatos: prevención y actitud terapéutica. *Rev Esp Cir Oral y Maxilofac* 2007; 29:295-308.
- 6.- Pástor-Zuazaga D, Garatea-Crelgo J, Martino-Gorbea R, Etayo-Pérez A, Sebatián-López C. Osteonecrosis maxilar y bisfosfonatos. Presentación de tres nuevos casos. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2006;11:57-60.
- 7.- Infante P, Cabezas A, Pérez JL, Palomino J, Gutiérrez JL. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2008 13:52-7.
- 8.- Šarin J, Derossi SS, Akintoye SO. Updates on bisphosphonates and potential pathobiology of bisphosphonate-induced jaw osteonecrosis. *Oral Dis* 2008;14:277-85.
- 9.- Merigo E, Manfredi M, Meleti M et al. Bone necrosis of the jaws associated with bisphosphonate treatment: a report of twenty-nine cases *Acta Biomed.* 2006;77:109-17.
- 10.- Gutta R, Louis PJ. Bisphosphonates and osteonecrosis of the jaws: science and rationale. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2007;104:186-93.
- 11.- Leite AF, Figueiredo PT, Melo NS et al. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws. Report of a case and literature review. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2006;102:14-21.
- 12.- Ruggiero SL, Fantasia J, Carlson E. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: background and guidelines for diagnosis, staging and management. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2006;102:433-41.
- 13.- Marx RE. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. *J Oral Maxillofac Surg* 2003;61:1115-7.
- 14.- Advisory Task Force on Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws, American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *J Oral Maxillofac Surg.* 2007;65:369-76.
- 15.- Ruggiero SL, Mehrotra B, Rosenberg TJ, Engroff SL. Osteonecrosis of the jaws associated with the use of bisphosphonates: a review of 63 cases. *J Oral Maxillofac Surg.* 2004;62:527-34.
- 16.- Marx RE, Sawatari Y, Fortin M, Broumand V. Bisphosphonate-induced exposed bone (osteonecrosis/osteopetrosis) of the jaws; risk factors, recognition, prevention, and treatment. *J Oral Maxillofac Surg.* 2005;63:1567-75.
- 17.- Marx RE, Joseph E, Cillo JE, Ulloa JJ. Oral Bisphosphonate-Induced Osteonecrosis: Risk Factors, Prediction of Risk Using Serum CTX Testing, Prevention, and Treatment. *J Oral Maxillofac Surg.* 2007;65:2397-410.
- 18.- Dello Russo NM, Jeffcoat MK, Marx RE, Fugazzotto P. Osteonecrosis in the jaws of patients who are using oral bisphosphonates to treat osteoporosis. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 2007;22:146-53.
- 19.- Van den Wyngaert T, Huizing MT, Vermorcken JB. Bisphosphonates and osteonecrosis of the jaw: cause and effect or a post hoc fallacy? *Annals of Oncology* 2006;17:1197-1204.
- 20.- Woo SB, Hellstein JW, Kalmr JR. Systematic review: Bisphosphonates and Osteonecrosis of the Jaws. *Ann Intern Med* 2006; 144: 753-761.
- 21.- Hewitt C, Camile SF. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: a comprehensive review. *J Oral Pathol Med* 2007; 36: 319-28.
- 22.- Rogers MJ, Benford HL, Coxon FP, Luckman SP, Monkonen J, Frith JC. Cellular and molecular mechanism of action of bisphosphonates. *Cancer* 2000; 88: 2961-78.
- 23.- Kyle RA, Yee GC, Somerfield MR, Flynn PJ, Halabi S, Jagannath S, Orlovski RZ, et al. American Society of Clinical Oncology 2007. Clinical Practice Guideline Update on the role of Bisphosphonates in Multiple Myeloma. *J Clin Oncol* 2007;25: 2464-72.
- 24.- Bilezikian JP. Osteonecrosis of the jaw--do bisphosphonates pose a risk? *N Engl J Med.* 2006;355:2278-81.
- 25.- Mavrokokki T, Cheng A, Brien S, Goss A. Nature and Frequency of Bisphosphonate-Associated Osteonecrosis of the Jaws in Australia. *J Oral Maxillofac Surg.* 2007; 65:415-23.
- 26.- Lam DK, Sándor GK, Holmes HI, Evans AW, Clokie CM. A review of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws and its management. *J Can Dent Assoc* 2007; 73:417-22.

- 27.- Shenker NG, Jawad ASM. Bisphosphonates and osteonecrosis of the jaw. *Rheumatology* 2007; 46:1049-51.
- 28.- American Dental Association Council on Scientific Affairs. Expert panel recommendations: dental management of patients receiving oral bisphosphonate therapy. *J Am Dental Assoc* 2006; 137:1144-50.
- 29.- Dannemann C, Grätz KW, Zwahlen R. Clinical experiences with bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws. *Swiss Med Wkly* 2006;136:504-9.
- 30.- Boonyapakorn T, Schirmer I, Reichart PA, Sturm I, Massenkeil G. Bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws: prospective study of 80 patients with multiple myeloma and other malignancies. *Oral Oncol* 2008 doi:10.1016/j.oraloncology.2007.11.012
- 31.- Ruggiero SL, Woo SB. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *Dent Clin North Am.* 2008;52:111-28.
- 32.- 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; 356:1809-22.
- 33.- Grant BT, Amenedo C, Freeman K, Kraut RA. Outcomes of placing dental implants in patients taking oral bisphosphonates: a review of 115 cases. *J Oral Maxillofac Sur.* 2008; 66:223-30.
- 34.- Wang HL, Weber D, McCauley LK. Effect of long-term oral bisphosphonates on implant wound healing: literature review and a case report. *J Periodontol* 2007; 78:373-6