

Repercusión de los bisfosfonatos durante el tratamiento odontológico: incidencia de osteonecrosis de los maxilares, prevención y actitud terapéutica



Sánchez Antuña, Yolanda

Diploma de Estudios Avanzados en Odontología.
Universidad de Oviedo.

Máster en Implantología y Prótesis Implantosoportada.
Universidad Alfonso X el Sabio.

Tejerina Lobo, José María

Profesor titular de Periodoncia. Universidad de Oviedo.
Co-director del Máster de Periodontología. Universidad de Oviedo.

Sicilia Felechosa, Alberto

Profesor titular de Periodoncia. Universidad de Oviedo.
Co-director del Máster de Periodontología. Universidad de Oviedo.

Tejerina Díaz, Pablo

Alumno del Máster de Periodontología. Universidad de Oviedo.

Indexada en / Indexed in:

- IME.
- IBECs.
- LATINDEX.
- GOOGLE ACADÉMICO.

Correspondencia:

Yolanda Sánchez Antuña
yolanda_sanchez_odn@hotmail.com

SÁNCHEZ, Y., TEJERINA, J.M., SICILIA, A., TEJERINA, P. *Repercusión de los bisfosfonatos durante el tratamiento odontológico: incidencia de osteonecrosis de los maxilares, prevención y actitud terapéutica.* Cient Dent 2010;7:2:89-97.

RESUMEN

Los Bisfosfonatos son fármacos con un potente efecto inhibitor de la reabsorción ósea, por este motivo se han usado ampliamente en el tratamiento de las enfermedades metabólicas óseas. Durante los últimos años se ha relacionado a estos fármacos con la aparición de Osteonecrosis de los maxilares espontánea o secundaria a tratamientos dentales. Los objetivos principales de la revisión se basan en aportar la información disponible hasta el momento sobre esta complicación para que el profesional pueda prevenirla y tratarla.

PALABRAS CLAVE

Bisfosfonatos; Osteonecrosis maxilar; Prevención; Tratamiento.

Effects of the bisphosphonates during the dental treatment: incidence of maxillary osteonecrosis, prevention and therapeutic response

ABSTRACT

The Bisphosphonates are drugs with a strong inhibitor effect of the bone reabsorption, reason why they have been widely used in the treatment of bone metabolic diseases. During the last years these drugs have been related to the appearance spontaneous or secondary maxillary osteonecrosis in dental treatments. The main purpose of this review is to supply the information available up to now about this complication, so the physician may prevent it and treat it.

KEY WORDS

Bisphosphonates; Maxillary Osteonecrosis; Prevention; Treatment.

Fecha de recepción: 1 de julio de 2009.

Fecha de aceptación para su publicación: 8 de julio de 2009.

INTRODUCCIÓN

Durante los últimos 6 años ha habido un gran aumento de la información sobre Bisfosfonatos (BFF), debido a la aparición de una nueva complicación asociada con su empleo, la Osteonecrosis de los maxilares (ONM).

En 2003, Wang¹ publicó el primer caso de ONM asociada a BFF, pero finalmente fue Marx² el primero en alertar sobre esta problemática a través de una carta enviada al Journal of Oral and Maxillofacial Surgery en la que exponía 36 casos de ONM que no respondían al tratamiento médico-quirúrgico y que es-

taban relacionados con la toma de BFF intravenosos (Pamidronato y Zoledronato), posteriormente aparecieron nuevas series de casos.^{3,4,5} En un primer momento, esta complicación se asociaba exclusivamente con el empleo de BFF intravenosos, pero en 2005 se amplió también a los BFF orales.

MATERIAL Y MÉTODO

Se realizó una búsqueda bibliográfica en el Índice Médico Español y PUBMED, de artículos publicados en inglés (enero 2000-marzo 2009). La estrategia de búsqueda consistió en la combinación de los siguientes términos MeSH (Medical Subject Headings): *osteonecrosis AND diphosphonates, bisphosphonates AND jaws*. Los mismos términos fueron traducidos al español para realizar la búsqueda en el Índice Médico Español. Otros artículos se obtuvieron a partir de las citas de los artículos revisados previamente.

OBJETIVOS

Los objetivos de este proyecto son:

1. **Principal:** informar sobre el concepto de ONM asociada a BFF y sobre el riesgo que existe a la hora de realizar tratamientos dentales (quirúrgicos o conservadores).
2. **Secundario:** explicar con claridad las medidas preventivas más apropiadas para limitar el número de casos de esta patología, haciendo especial hincapié en la importancia que tiene el marcador sérico CTX en la determinación del riesgo de ONM previamente a un tratamiento odontológico.

DISCUSIÓN

Históricamente, los BFF (antes denominados difosfonatos) se sintetizaron por primera vez en Alemania en 1865 e inicialmente se emplearon en la industria como inhibidores de la corrosión. Posteriormente, en la década de 1960, se empezaron a utilizar en medicina para la realización de la escintigrafía esquelética en asociación con tecnecio 99, y en Odontología se incluyeron en pastas dentales como agentes antiplaca. Más tarde comenzaron las investigaciones que llevaron a las indicaciones actuales.⁶

Se caracterizan por ser un grupo de fármacos similares estructuralmente al pirofosfato inorgánico en el que el enlace P-O-P se sustituye por un enlace P-C-P más resistente a la hidrólisis enzimática de las fosfatasas alcalinas y con una gran afinidad para unirse a la hidroxiapatita del hueso evitando su disolución. Su estructura molecular muestra 3 dominios funcionales (Fig.1): **Dominio P-C-P** (es el gancho de unión al compuesto mineral), **Cadena lateral R1** (determinante de la fijación a la hidroxiapatita), **Cadena R2** (determinante de la potencia de unión al mineral óseo).

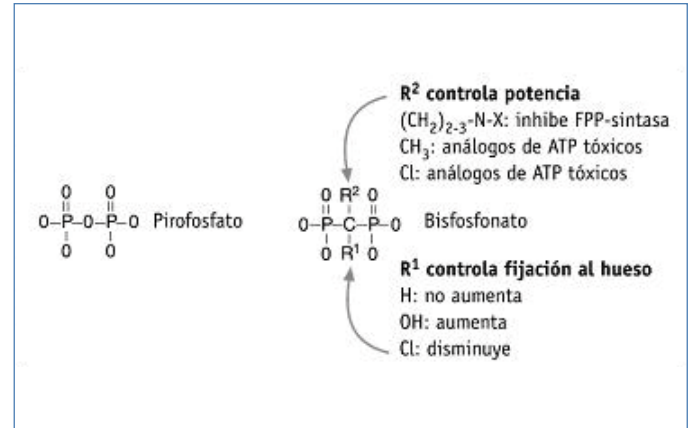


Fig. 1. Estructura química de los BFF.

Se clasifican en función de la cadena lateral unida al átomo de carbono, que les confiere la variación de la actividad biológica y de la distinta potencia antirresortiva (Fig. 2):

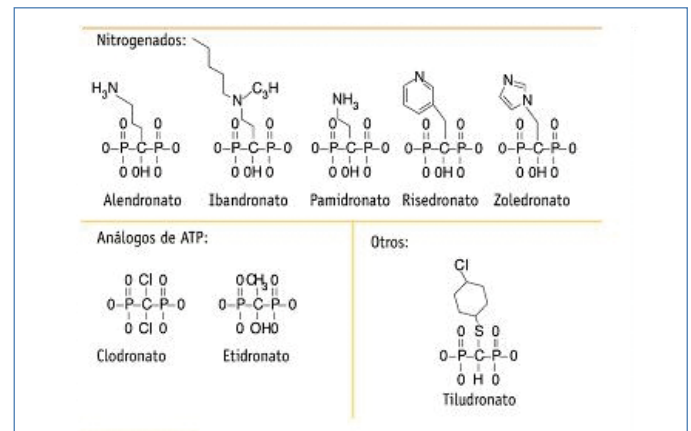


Fig. 2. Clasificación de los BFF.

1) **Nitrogenados o aminobifosfonatos:** inhiben las enzimas de la vía del mevalonato, en concreto la farnesilpirofosfato-sintetasa, siendo los osteoclastos inducidos a la apoptosis. Son los **más potentes**, este grupo es el más relacionado con la producción de ONM.^{7,8}

2) **No nitrogenados:** son incorporados a los análogos no hidrolizables del ATP haciéndose citotóxicos y bloqueando la función del osteoclasto hasta su destrucción.

Este tipo de fármaco presenta un potente efecto inhibitor de la reabsorción ósea, por lo que promueve la apoptosis y limita el desarrollo de los osteoclastos, disminuye la apoptosis sobre los osteoblastos,^{9,10} y también presenta propiedades antiangiogénicas reduciendo el EGF (factor de crecimiento del endotelio) circulante.¹¹ Por este motivo, se ha usado ampliamente durante los últimos 30 años para el tratamiento de las enfermedades metabólicas óseas como: Osteoporosis, Osteopenia, Enfermedad de Paget, Osteogénesis Imper-



fecta, Displasia Fibrosa, Osteoporosis juvenil, Enfermedad de Gaucher, Osteopetrosis, Hipercalcemia de origen neoplásico (principalmente en las metástasis óseas de cáncer de pulmón, senos, mieloma múltiple, cabeza y cuello, próstata, etc.).¹² Farmacocinéticamente, los BFF presentan una fijación selectiva e intensa al hueso, principalmente al hueso que presente un mayor flujo sanguíneo y acción reabsortiva, por este motivo su acción biológica persiste mucho más tiempo a nivel óseo (duración media puede llegar a ser de 10-12 años) que su presencia en plasma.

Los BFF se pueden administrar por vía oral o intravenosa (Tabla 1), y en ambos casos puede aparecer como efecto secundario la presencia de ONM. La American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons (AAOMS)¹³ define esta enfermedad como la exposición de tejido óseo maxilar o mandibular, que persiste durante más de 8 semanas, en un paciente con tratamiento previo o concomitante con BFF y sin antecedentes de radioterapia en los maxilares (Figs. 3 y 4). La ONM puede aparecer de forma espontánea o secundaria a procedimientos quirúrgicos o conservadores (exodoncia,

TABLA 1.
PRINCIPALES BFF COMERCIALIZADOS

Nombre Genérico	Nombre Comercial	Vía de Administración	Potencia	Laboratorio Farmacéutico
Etidronato	Didronel®	Oral	1	Procter-Gamble
	Difosfen®			Rubio
	Osteum®			Viñas
Tiludronato	Skelid®	Oral	50	Sanofi-aventis
Alendronato	Fosamax®	Oral	1000	Merck
	Adronat®			Abello
	Fosavance®			Merck
Risedronato	Actonel®	Oral	5000	Procter-Gamble
	Acrel®			P&G Pharmaceuticals
	Losentra®			Aventis
Ibandronato	Bonviva®	Intravenosa	10000	Roche
	Boniva®	Oral		
	Bondronat®	Oral		
Pamidronato	Aredia®	Intravenosa	1000-5000	Novartis
	Linoten®			Mayne
	Pamifos®			Madaus
Zoledronato	Zometa®	Intravenosa	10000	Novartis
	Aclasta®			
Clodronato	Bonefos®	Intravenosa Oral	10	Schering
	Loron®	Oral		
	Ostac®	Oral		



Fig. 3. Imágenes clínicas de ONM con supuración en paciente tratada con ácido zolendrónico.



Fig. 4

TABLA 2.
ESTADIOS CLÍNICOS DE LA ONM

Estadio de ONM	Características clínicas de ONM
Tipo 1	Exposición ósea asintomática sin signos clínicos de inflamación ni infección.
Tipo 2	Exposición ósea con infección, dolor, eritema e inflamación de la mucosa, con o sin supuración.
Tipo 3	Exposición ósea con infección, dolor, inflamación, difícil de tratar con antibioterapia y que se acompaña de uno o más de los siguientes signos (fractura patológica, fístula cutánea, secuestro óseo, osteólisis extensible hasta el borde inferior mandibular).



Fig. 5. Radiografía panorámica de alvéolos postextracción en cuadrante 4 en una paciente tratada con ácido zolendrónico.



Fig. 6. Imagen clínica de ONM sin exposición ósea clara tras exodoncia.



implantes, cirugía periodontal, endodoncia, etc.) y según su estadio clínico (Tabla 2)¹⁴ puede permanecer asintomática o acompañarse de dolor, en algunos casos se presenta sin una exposición ósea clara predominando el dolor (Figs. 5 y 6). En ocasiones, la ONM presenta unos hallazgos radiológicos muy típicos, como son: esclerosis y pérdida de la lámina dura, y ensanchamiento del espacio periodontal.¹²

El mecanismo etiopatogénico por el que aparece la ONM asociada a BFF aún no está claro, la teoría principal señala que la ONM parece estar causada por la combinación de falta de aporte vascular y falta de remodelado y regeneración ósea.¹⁵ Los maxilares presentan un mayor aporte sanguíneo en comparación con otras estructuras óseas y un remodelado óseo más rápido debido a la estimulación mecánica diaria que producen los dientes insertados en los mismos durante la masticación, dos circunstancias que aumentan la acción de los BFF sobre estos huesos. Otro factor que favorece la ONM en los maxilares es el hecho de que las arterias mandibulares son arterias terminales. Estas circunstancias, junto con la frecuente presencia de patologías dentales y los tratamientos odontológicos que provocan agresiones físicas sobre el hueso, explican el mayor riesgo de necrosis a nivel de los maxilares, y el que solamente estén separados del medio bucal por una fina capa de mucosa incrementa el riesgo de sobreinfección del hueso necrótico.¹⁶

Los **factores de riesgo** relacionados con la aparición de ONM se simplifican de la siguiente manera:¹³

1) Factores relacionados con el fármaco:

- **Potencia del BFF:** Los más potentes como el pamidronato y zolendronato son los que presentan más riesgo a inducir ONM.
- **Duración del tratamiento.** La ONM suele presentarse en pacientes que han tomado BFF intravenosos incluso por un tiempo inferior a 1 año (9,3 meses para el ácido zoledrónico y 14,1 meses para el pamidronato). En cambio, en los BFF orales este tiempo aumenta, llegando a superar los 3 años con un tiempo medio de consumo de 5,6 años (rango: 3,3-10,2 años).

2) Factores Locales:

- **Cirugía dentoalveolar** (exodoncias, implantes dentales, cirugía periapical y periodontal, etc.).
- **Trauma por prótesis completas/parciales.**
- **Anatomía Local** (torus mandibulares o palatinos grandes y multilobulados, cresta milohioídea). La ONM es más común encontrarla en la mandíbula que en el maxilar (proporción 2:1).
- **Abscesos periodontales/odontogénicos.**

3) Factores Generales:

- **Terapias coadyuvantes:** los pacientes en tratamiento concomitante con corticoesteroides parecen tener un mayor riesgo de ONM.
- **La patología de base:** los pacientes con mieloma múltiple presentan el mayor riesgo de ONM seguidos por los pacientes con cáncer de mama.¹⁷
- **Otros factores o enfermedades concurrentes:** alcohol, tabaco, diabetes, raza, edad, quimioterapia, higiene oral deficiente, etc.

Aunque la **incidencia** exacta de ONM es desconocida, se estima que el riesgo en pacientes tratados con BFF orales es de 0,7 personas por cada 100.000 y por año de exposición a Alendronato (BFF oral más prescrito). Esta incidencia es mucho menor comparada con los BFF endovenosos (0,8-12%), pero en cambio la prescripción del fármaco es mucho mayor (en 2005, se realizaron más de 39 millones de prescripciones de BFF orales en USA)¹⁸ por lo que su prevalencia en BFF orales ha ido aumentando progresivamente¹⁹ debido que se emplea principalmente para el tratamiento de una enfermedad relativamente común como es la osteoporosis.

En España, el número de casos de ONM asociada a BFF notificados a la Agencia de Medicamentos y Productos Sanitarios, y registrados en FEDRA (Base de datos del Sistema Español de Farmacovigilancia sobre Reacciones Adversas) hasta abril de 2008 es de 186 casos (Tabla 3).

TABLA 3.
NÚMERO DE CASOS DE ONM ASOCIADA A BFF EN ESPAÑA

Principio activo	Nº de casos	Indicación terapéutica
Zolendronato	125*	Neoplasias
Pamidronato	46	Neoplasias
Alendronato	13	Osteoporosis
Ibandronato	2	---

(*) Es posible, que un pequeño número de casos con pamidronato y zolendronato sean los mismos, porque los pacientes habían tomado primero pamidronato y luego zolendronato



TABLA 4.
RECOMENDACIONES PARA LA PREVENCIÓN DE LA ONM ASOCIADA A BFF

Tipo de BFF	Duración del tratamiento	Recomendaciones
Intravenoso	Antes y durante los tres primeros meses de administración.	<ol style="list-style-type: none"> 1) Diagnosticar la existencia de focos infecciosos, presentes o futuros y proceder a su inmediato tratamiento. 2) Realizar los tratamientos conservadores necesarios, si el paciente precisara la realización de exodoncias se 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 BFF. Deberán ser exodonciados los dientes con un pronóstico incierto. Evitar realizar cirugía implantológica. 3) Evaluar y corregir la posible existencia de traumatismos protéticos (especialmente sobre las superficies linguales de la mandíbula), torus o exóstosis de gran tamaño (especialmente en pacientes con prótesis removibles).
	Durante la administración del tratamiento intravenoso*.	<ol style="list-style-type: none"> 1) Ante la presencia de un foco infeccioso el tratamiento de conductos debe ser la primera indicación, procurando un mínimo trauma periapical y periodontal. 2) Evitar realizar cualquier tipo de cirugía oral e implantológica.
	Después del tratamiento intravenoso.	<ol style="list-style-type: none"> 1) Motivar y mantener un riguroso control de la salud oral del paciente durante largo tiempo. 2) Evitar realizar cualquier tipo de cirugía oral al menos durante un periodo no inferior a los 10 años de la última administración del BFF.
Oral	Antes de la administración.	Los especialistas en salud oral tienen un plazo de 3 años para alcanzar un óptimo estado de salud oral. Durante este período 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 BFF oral.	<p>Pacientes con menos de tres años de tratamiento, sin factores de riesgo.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) No es necesario suspender el BFF. 2) Se puede realizar cualquier tipo de tratamiento quirúrgico y rehabilitador (implantología). <p>Pacientes con menos de tres años de tratamiento, con factores de riesgo y Pacientes con más de tres años de tratamiento, con o sin factores de riesgo.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Se recomienda suspender el BFF durante un periodo de tres meses antes de realizar cualquier tipo de cirugía oral. 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. 2) Se aconseja la determinación sanguínea en ayunas del telopéptido C terminal del colágeno tipo I (b-CTX).

*Durante la administración del tratamiento intravenoso (después de los primeros 3 meses de tratamiento).

La **prevención** es la llave para limitar el desarrollo de ONM, por este motivo el odontoestomatólogo debe estar muy alerta sobre la medicación de sus pacientes, para ello debe realizar una completa y detallada historia clínica y examen dental. Además, los diferentes especialistas (oncólogos, hematólogos, ginecólogos, urólogos, etc.) deberán informar al paciente sobre la importancia del mantenimiento de la

salud bucal y solicitar una valoración del paciente por parte del especialista en cirugía oral y maxilofacial o del odontoestomatólogo, previa al inicio del tratamiento. En todos los casos de pacientes en tratamiento con BFF, se deberá de:

- Informar al paciente del riesgo de ONM. En caso de realizar cualquier tipo de procedimiento odontológico se deberá



obtener un consentimiento informado que añada a los riesgos propios de cada tratamiento, la ONM en relación con la ingesta de BFF.

- Realizar controles periódicos (semestrales).
- Concienciar y motivar al paciente para que consiga unos hábitos de higiene oral correctos, y así evitar la aparición de cualquier problema dental futuro.
- Educar para que se ponga en contacto con su odontoes-tomatólogo ante la sospecha de presentar algún síntoma o signo de ONM.

En la tabla 4 se resumen las recomendaciones elaboradas por la Sociedad Española de Cirugía Oral y Maxilofacial (SECOM).²⁰

El **manejo** del paciente y la actitud preventiva que debemos tomar dependerá también del procedimiento odontológico a realizar, así en :

- Pacientes con enfermedad periodontal: deben ser tratados primeramente con una terapia básica, si la enfermedad no se resuelve se pasará a realizar un tratamiento quirúrgico dirigido principalmente a obtener un buen acceso a las superficies radiculares para facilitar el control de la placa. En esta fase quirúrgica el recontorneado óseo debe ser lo más ligero posible. Del mismo modo, debemos valorar con sumo cuidado la realización de regeneración ósea o tisular guiada, en vista de que los BFF disminuyen la vascularización tisular²¹ produciendo efectos adversos sobre los áreas injertadas.
- Pacientes que demanden tratamiento con implantes: actualmente no están muy claros los efectos de la colocación de implantes en pacientes que toman BFF por lo que debemos ser muy cautos en este tema e informar al paciente de los riesgos, beneficios y alternativas de tratamiento. Obviamente, el paciente presentará un mayor riesgo de ONM cuando se vayan a tratar áreas muy extensas o se realicen procedimientos de regeneración ósea. Dado que la vida media de los BFF en el hueso es muy larga, es muy difícil definir un intervalo temporal para poder realizar con seguridad un implante tras interrumpir el tratamiento con BFF, por este motivo es aconsejable evitar este tipo de tratamiento en pacientes que reciben BFF intravenosos por un proceso maligno, en cambio en pacientes en tratamiento con BFF orales no está contraindicado su colocación, pero se debe advertir de los riesgos que conlleva. Hasta el momento, los estudios publicados en pacientes con BFF orales y sometidos a tratamiento implantológico demuestran un porcentaje de éxito muy alto similar a aquellos pacientes que no reciben BFF orales, con ausencia de ONM.^{22,23,24}

- Endodoncia: la endodoncia debe ser el tratamiento de elección ante cualquier tipo de tratamiento quirúrgico (exodoncia, implantes, cirugía periodontal). Se debe minimizar el trauma en la parte marginal (al colocar el dique de goma) y hay que evitar la sobreinstrumentación y sobreobturación. La cirugía endodóntica se evitará en aquellos pacientes con alto riesgo de desarrollar ONM. En nuestra revisión se detectaron 3 artículos sobre una serie de casos y en ninguno de ellos apareció un caso de ONM asociada a BFF orales, pero en cambio se detectaron 7 casos de ONM asociada a BFF intravenosos (pamidronato y zoledronato).^{25,26,27} En estos 7 casos el tratamiento realizado fue una endodoncia convencional, en ningún caso se realizó cirugía endodóntica.

- Cirugía Oral y Maxilofacial: si es necesario realizar extracciones dentarias o cirugía oral, debemos intentar ser conservadores asegurando un cierre primario de los tejidos. Además, inmediatamente antes y después del procedimiento quirúrgico, el paciente debe enjuagarse con clorhexidina que se utilizará dos veces al día durante dos meses pudiendo ampliar este período en función de la forma de curación del paciente. La profilaxis antibiótica no es obligatoria, se debe considerar su utilización en función de la extensión del procedimiento (cirugía periodontal, elevación de seno, etc.), factores de riesgo (uso prolongado de BFF orales, edad avanzada, uso concomitante de estrógeno o glucocorticoides). En estos casos, se recomienda comenzar el tratamiento uno o dos días antes del acto quirúrgico, empleando los siguientes antibióticos:

Paciente no alérgico a penicilina: Amoxicilina 500mg combinada con Metronidazol 250mg cada 8 horas durante 14 días.

Paciente alérgico a penicilina: Clindamicina 300mg cada 8 horas o Azitromicina 250mg cada 24 horas, durante 14 días.

La **evolución** del paciente con ONM establecida aún no está clara, la suspensión del BFF como medida terapéutica continúa siendo un tema controvertido, debido a su depósito en la matriz ósea y a su prolongada vida media, aunque se interrumpiera, el riesgo podría persistir. En el caso de presentarse una ONM por BFF, se debe realizar una ortopantomografía y una tomografía computerizada para valorar realmente la extensión de la lesión y su proximidad con las estructuras anatómicas vecinas (canal mandibular, seno maxilar, etc.). También, es recomendable realizar un cultivo y antibiograma del hueso expuesto para determinar los gérmenes implicados y el tratamiento antibiótico más apropiado. Actualmente, la SECOM²⁰ y la AAOMS¹³ proponen los siguientes planes de tratamiento (Tabla 5).




TABLA 5.
PROTOCOLO DE TRATAMIENTO DE ONM

Estadio de ONM	Tratamiento
Tipo 1	<ol style="list-style-type: none">1) Suspender el BFF, si fuese posible, por parte del especialista que lo prescribió.2) Enjuagues con clorhexidina (0.12% o 0.2%) cada 12 horas durante 15 días.3) Control evolutivo a los 15 días:<ul style="list-style-type: none">• 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 2.4) Control evolutivo al mes:<ul style="list-style-type: none">• Mejoría o resolución: sugerir al especialista correspondiente la restauración del BFF 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.
Tipo 2	<ol style="list-style-type: none">1) Suspender el BFF, si fuese posible, por parte del especialista que lo prescribió.2) Enjuagues con clorhexidina (0.12% o 0.2%) cada 12 horas durante 15 días.3) Administrar anti-inflamatorios no esteroideos (AINES) y antibioterapia oral:<ul style="list-style-type: none">• Primera indicación: Amoxicilina/ácido clavulánico 2.000/125mg. cada 12 horas, durante 15 días.• Pacientes alérgicos a Penicilina: Levofloxacino 500mg. cada 24 horas, durante 15 días. Alternativa: Azitromicina.4) Control evolutivo a los 15 días:<ul style="list-style-type: none">• 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: Tomografía Computerizada (aunque se disponga de estudio previo).5) Control evolutivo al mes:<ul style="list-style-type: none">• 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 BFF. Aplicar rigurosamente las normas de prevención.• Persistencia o agravamiento de la sintomatología: valorar la necesidad del tratamiento recomendado para el estadio 3.
Tipo 3	<ol style="list-style-type: none">1) Suspender el BFF, si fuese posible, por parte del especialista que lo prescribió.2) Administrar antibioterapia oral y enjuagues con clorhexidina según la pauta recogida en el estadio 2.3) Eliminar el secuestro óseo (si fuese posible) y, si precisara, extraer 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:<ul style="list-style-type: none">• Evolución favorable: suspender la antibioterapia oral y los antiinflamatorios. 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:<ul style="list-style-type: none">• Evolución favorable: Promover, si la situación clínica lo requiere, la reincorporación del tratamiento con el BFF. Aplicar rigurosamente las normas de prevención sobre dientes remanentes.• Evolución desfavorable: Programar nueva cirugía, igualmente conservadora bajo anestesia local.• En circunstancias graves con fracaso de todas las medidas previas pueden plantearse situaciones complejas en las que puede proponerse cirugía alternativa, siempre lo mas conservadora posible.

Finalmente, se debe destacar el interés generado por el **marcador biológico C-Terminal Crosslinking Telo peptide de colágeno tipo I (CTX)** en cuanto a su cualidad para predecir el riesgo de ONM inducida por BFF. Este marcador presenta una elevada sensibilidad para evaluar el proceso de remodelación ósea y actúa como un marcador de la reabsorción ósea. Marx y cols.¹⁵ concluyeron que valores inferiores a 100pg/ml se asocian a un alto riesgo ONM, mientras que valores entre 100-150 pg/ml se asociarían con un riesgo moderado y valores mayores de 150pg/ml se asociarían con un riesgo mínimo o nulo de ONM. Bagan y cols.²⁸ en un estudio sobre 15 pacientes con ONM inducida por BFF intravenosos obtuvieron unos niveles de CTX bajos, pero consideran que son necesarios más estudios con un mayor número de pacientes que determinen realmente la utilidad de este marcador.

CONCLUSIÓN

Hoy en día, es muy importante la prevención para limitar la aparición de esta patología, para ello debemos conocer los tipos de BFF, factores de riesgo, recomendaciones de tratamiento, etc. pero sobre todo se debe realizar un especial hincapié en el cuestionario de la historia clínica para poder detectar al paciente de riesgo.

Además, son necesarias nuevas investigaciones que determinen con exactitud la relación causal entre la necrosis y el uso de BFF. Tampoco se dispone de datos confirmados acerca de si la suspensión del tratamiento con BFF reduce el riesgo de ONM, y sobre la predictibilidad del marcador CTX y el tratamiento definitivo una vez presentadas las lesiones. 

BIBLIOGRAFÍA

- Wang J, Goodger NM, Pogrel MA. Osteonecrosis of the jaws associated with cancer chemotherapy. *J Oral Maxillofac Surg* 2003;61:1104-7.
- Marx RE. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. *J Oral Maxillofac Surg* 2003;61:1115-7.
- Bagan JV, Jimenez Y, Murillo J, Hernandez 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 Mar;42(3):327-9.
- Bamias A, Kastritis E, Bamia C, Mouloupoulos LA, Melakopoulos I, Bozas G et al. Osteonecrosis of the jaw in cancer after treatment with bisphosphonates: incidence and risk factors. *J Clin Oncol*. 2005 Dec 1;23(34):8580-7.
- Ficarra G, Beninati F, Rubino I, Vannucchi A, Longo G, Tonelli P et al. Osteonecrosis of the jaw in periodontal patients with a history of bisphosphonates treatment. *J Clin Periodontol*. 2005 Nov;32(11):1123-8.
- Licata AA. *Discovery, Clinical Development and Therapeutic uses of the Bisphosphonates*. *Annals of Pharmacotherapy* 39 (4): 668-677, Abr 2005.
- Hewit C, Farah CS. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: a comprehensive review. *J Oral Pathol Med* 2007;36:319-28.
- Benford HL, Frith JC, Auriola S, Monkkonen J, Rogers MJ. Farnesol and geranylgerminal prevent activation of caspases by aminobisphosphonates: Biochemical evidence for two distinct pharmacological classes of bisphosphonate drugs. *Mol Pharmacol* 1999;56:131-40.
- Ross JR, Saunders Y, Edmonds PM, Patel S, Broadley KE, Johnston RD. Systematic review of role of bisphosphonates on skeletal morbidity in metastatic cancer. *Br Med J* 2003; 327-469.
- Oades GM, Senaratne SG, Clarke IA, Kirby RS, Colston KW. Nitrogen containing bisphosphonates induce apoptosis and inhibit the mevalonate pathway, impairing as membrane localization in prostate cancer cells. *J Urol* 2003;170:246-52.
- Bagan JV, Murillo J, Jimenez Y, Poveda R, Millian MA, Sanchis JM et al. Avascular jaw osteonecrosis in association with cancer chemotherapy: series of 10 cases. *J Oral Pathol Med* 2005;34:120-3.
- Marx RE. *Oral and Intravenous Bisphosphonate-Induced Osteonecrosis of the Jaws. History, Etiology, Prevention and Treatment*. Quintessence Publishing Co, Inc. Canada, 2007.
- American Dental Association Council on Scientific Affairs. *Dental management of patients receiving oral bisphosphonate therapy: expert panel recommendations*. *J Am Dent Assoc* 2006;137:1144-50.
- Ruggiero S, 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 Oct;102:433-41.
- 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.
- Ponte-Fernández N, Estefanía-Fresco R, Aguirre-Urizar JM. *Bisfosfonatos y patología oral I. Aspectos generales y preventivos*. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2006; 11: 226-30.
- Durie BG, Katz M, Crowley J. *Osteonecrosis of the jaw and bisphosphonates*. *N Engl J Med* 2005;353:99-102.
- Pringle E. *Fosamax does more harm than good*. *Scoop-Independent News: Opinion*. April 2006,18,2006.
- Sedghizadeh PP, Stanley K, Caligiuri M, Hofkes S, Lowry B, Shuler CF. *Oral Bisphosphonate use and the prevalence of osteonecrosis of the jaw: an institutional inquiry*. *J Am Dent Assoc*. 2009 Jan;140(1):61-6.
- Junquera LM. *Osteonecrosis de los maxilares por bifosfonatos. Recomendaciones de la Sociedad Española de Cirugía Oral y Maxilofacial (SECOM)*, aprobado por la Comisión Científica de la SECOM el 22 de Mayo de 2008. www.secom.org.
- Fournier P, Boissier S, Filleur S, et al. *Bisphosphonates inhibit angiogenesis in vitro and testosterone-stimulated vascular regrowth in the ventral prostate in castrated rats*. *Cancer Res* 2002;62:6538-44.
- 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 Surg*. 2008; 66:223-30.
- Jeffcoat MK. *Safety of Oral Bisphosphonates: controlled studies on alveolar bone*. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2006;21:349-353.
- Bell BM, Bell RE. *Oral bisphosphonates and dental implants: a retrospective study*. *J Oral Maxillofac Surg* 2008;66(5):1022-4.
- Sarathy AP, Bourgeois SL Jr, Goodell GG. *Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws and endodontic treatment: two case reports*. *J Endod*. 2005 Oct;31(10):759-63.
- Katz H. *Endodontic implications of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws: a report of three cases*. *J Endod*. 2005 Nov;31(11):831-4.
- Fugazzotto PA, Lightfoot S. *Bisphosphonate associated osteonecrosis of the jaws and endodontic treatment: two case reports*. *J Mass Dent Soc*. 2006 Summer;55(2):5.
- Bagan JV, Jiménez Y, Gómez D, Sirera R, Poveda R, Scully C. *Collagen telopeptide (serum CTX) and its relationship with the size and number of lesions in osteonecrosis of the jaws in cancer patients on intravenous bisphosphonates*. *Oral Oncol* 2008. Pendiente de publicación.

