

# Osteoquimioneclerosis de los maxilares asociada a la administración de bifosfonatos por vía endovenosa: A propósito de seis casos

## *Osteoquimioneclerosis of the jaws associated with intravenous administration of bisphosphonates: A report of 6 cases*

Masip Zurriaga E\*, Herrero Fonollosa M\*\*, Berini Aytés L\*\*\*, Gay Escoda C\*\*\*\*

### RESUMEN

La osteoneclerosis de los maxilares en pacientes con cáncer se asociaba, hasta ahora, con la radioterapia, aunque recientemente se han reportado numerosos casos de osteoquimioneclerosis de los maxilares (OQNM) relacionada con la quimioterapia, y más concretamente con el uso de los bifosfonatos (agentes inhibidores de la actividad osteoclástica), utilizados para el tratamiento de las metástasis óseas. Los bifosfonatos inhiben la actividad osteoclástica dando lugar a una disminución de la reabsorción y la remodelación del hueso, comprometiendo su irrigación. Si bien la disminución del aporte vascular en el hueso podría presentarse en cualquier localización, parece lógico que en la mayoría de los casos afecte a los huesos maxilares debido a que su vascularización es de tipo terminal, y al hecho de que es un hueso expuesto a agresiones del medio exterior, ya sea a través del periodonto o del conducto radicular.

Se presentan las complicaciones observadas en 6 casos de OQNM desencadenadas tras la ejecución de diversas terapias quirúrgicas bucales en pacientes sometidos a un tratamiento con bifosfonatos por diferentes patologías y su manejo terapéutico.

El tratamiento de este tipo de OQNM suele ser insatisfactorio, ya que ninguna de las opciones terapéuticas descritas en la literatura ha obtenido buenos resultados. Todos los pacientes que van a recibir o han recibido tratamiento con bifosfonatos deben ser considerados como pacientes de riesgo de OQNM, y deben someterse a las mismas medidas profilácticas descritas para la prevención de la osteorradioneclerosis.

**Palabras clave:** Bifosfonatos, osteoneclerosis maxilar, osteoquimioneclerosis de los maxilares.

### SUMMARY

Osteoneclerosis of the jaws in cancer patients is associated, until now, with radiotherapy. Many cases of maxillary osteoquimioneclerosis (MOQN) related to chemotherapy have been reported recently, more specifically with the use of bisphosphonates (inhibitors agents of osteoclastic activity) to treat bone metastasis. Bisphosphonates

\* Odontóloga. Residente del Postgrado de Cirugía Dentoalveolar e Implantología Bucal. Facultad de Odontología de la Universidad de Barcelona.

\*\* Odontóloga. Máster de Cirugía e Implantología Bucal. Facultad de Odontología de la Universidad de Barcelona.

\*\*\* Médico-Estomatólogo. Cirujano Maxilofacial. Profesor titular de Patología Quirúrgica Bucal y Maxilofacial. Profesor de Máster de Cirugía Bucal e Implantología Bucofacial. Facultad de Odontología de la Universidad de Barcelona. Investigador del Instituto IDIBELL.

\*\*\*\* Médico-Estomatólogo. Cirujano Maxilofacial. Catedrático de Patología Quirúrgica Bucal y Maxilofacial. Director del Máster de Cirugía Bucal e Implantología Bucofacial. Facultad de Odontología de la Universidad de Barcelona. Investigador coordinador del Instituto IDIBELL. Jefe del Servicio de Cirugía Bucal, Implantología Bucofacial y Cirugía Maxilofacial del Centro Médico Teknon. Barcelona.

inhibit osteoclastic activity leading to a decrease of the resorption and the remodeling of bone and compromising its irrigation. Although the decrease in bone vascular contribution can be presented in any location, it seems logical that it most commonly affects the jaw, because of its terminal vascularization, and the fact that it is easily attackable by the external environment, either through the periodontium or the root canal.

This article presents the complications observed in 6 cases of MOQN triggered after the execution of various oral surgical therapies in patients undergoing treatment with bisphosphonates for different diseases and their clinical management.

The treatment of this type of MOQN is often unsatisfactory, since none of the treatment options described in the literature has given good results. All patients receiving or have received treatment with bisphosphonates should be considered as patients with risk of developing MOQN, and should be submitted to the same prophylactic measures outlined for the prevention of osteoradionecrosis.

**Key words:** Bisphosphonates, jaw osteonecrosis, the jaw osteoquimionecrosis.

**Fecha de recepción:** 9 de marzo de 2009.

**Aceptado para publicación:** 16 de marzo de 2009.

Masip Zurriaga E, Herrero Fonollosa M, Berini Aytés L, Gay Escoda C. *Osteoquimionecrosis de los maxilares asociada a la administración de bifosfonatos por vía endovenosa: A propósito de seis casos. Av. Odontostomatol* 2010; 26 (6):301-312.

## INTRODUCCIÓN

Los bifosfonatos son actualmente los fármacos más utilizados y eficaces frente a la reabsorción ósea. De ellos, los más importantes son los bifosfonatos nitrogenados entre los que se incluye el alendronato, el ácido zoledrónico, y el pamidronato (1, 2). El mecanismo de acción de estos fármacos sólo ha sido esclarecido de manera parcial. Aparentemente actúan como análogos de los pirofosfatos no metabolizados capaces de ser selectivamente acumulados entre la superficie de las células óseas y el hueso adyacente a las mismas, inhibiendo la función osteoclástica y causando consecuentemente la interrupción de la reabsorción y el remodelado óseos (2, 3). El mecanismo específico de esta inhibición osteoclástica es aún desconocido pero existen evidencias de la inhibición del desarrollo de los osteoclastos a partir de las células precursoras, del incremento de la apoptosis celular, de la estimulación del factor inhibitorio osteoclástico, de la reducción de la actividad osteoclástica y de la alteración de la regulación de las metaloproteinasas (4-5).

Gracias a sus efectos, estos fármacos son de elección para el tratamiento de aquellas patologías que

cursan con un aumento de la reabsorción ósea o con una actividad marcadamente osteolítica. De este modo, se administran con frecuencia por vía oral para el tratamiento de la osteoporosis (6-9) y por vía endovenosa para el tratamiento de la hipercalcemia maligna (2, 10), la enfermedad de Paget (2, 11), para aquellas neoplasias que cursen con metástasis óseas, como el cáncer de mama, de próstata, de pulmón, etc.; y para las lesiones óseas del mieloma múltiple (12).

No obstante, la función osteoclástica es una parte fundamental del "turn-over" del tejido óseo. Los osteocitos tienen una vida media de 150 días. Pasado este periodo, los osteoblastos reabsorben la matriz mineral del hueso y segregan proteínas morfogenéticas y factores de crecimiento, que inducirán a ciertas células madre a diferenciarse en osteoblastos y a formar hueso. Este ciclo es crítico para mantener la homeostasis ósea. Si la función osteoclástica está severamente inhibida, los osteocitos que mueren no son reemplazados y la vascularización del hueso no se mantiene. Esto, junto a la propia capacidad antiangiogénica de los bifosfonatos podría dar lugar a una osteonecrosis avascular (13, 14). En los últimos 5 años se han publicado numerosos artículos que muestran series limitadas de casos de Osteoquimio-

necrosis de los maxilares (OQNM), que tienen lugar de forma espontánea o, más frecuentemente, tras una intervención quirúrgica bucal en pacientes bajo tratamiento con bifosfonatos.

Este artículo presenta la evaluación clínica, el manejo terapéutico y las complicaciones observadas en 6 pacientes atendidos en el Servicio de Cirugía Bucal de la Clínica Odontológica de la Universidad de Barcelona y en el Centro Médico Teknon de Barcelona, por presentar lesiones compatibles con OQNM.

## CASOS CLÍNICOS

### Caso 1

Varón de 76 años de edad con antecedentes de mieloma múltiple (MM) de grado II diagnosticado en el año 2000 por el que había seguido diferentes protocolos de tratamiento quimioterapéutico incluyendo el pamidronato a dosis de 75 mg en perfusión endovenosa durante 2 años. En el momento de la primera visita (febrero 2005) no seguía ninguna pauta de tratamiento farmacológico.

El motivo de consulta era la presencia de una lesión granulomatosa en la zona vestibular del segundo cuadrante asociada a múltiples restos radiculares que producían patología infecciosa recidivante. El paciente fue remitido a nuestro Servicio tras un intento de extracción sin éxito en un Centro de Atención Primaria.

En marzo de 2005, efectuamos la extracción de los restos radiculares y un remodelado óseo del maxilar superior, así como la exéresis de la lesión asociada.

Ya en la segunda semana del curso postoperatorio se apreció una exposición ósea en varias zonas del maxilar superior, de coloración verdosa, acompañada de tumefacción de los tejidos blandos, supuración y halitosis (Fig. 1A). El paciente no refería dolor pero sí molestias a la palpación en el fondo del vestíbulo. El diagnóstico histológico de la lesión extirpada fue de Épulis de células gigantes.

Tras hacer una consulta con el hematólogo, éste decidió retrasar el inicio del tercer ciclo de quimioterapia hasta controlar el proceso agudo y recomendó la

administración de penicilina asociada a procaína 1.200.000 ui (Farmaproína®. Merck Sharp & Dohme, Madrid, España) vía intramuscular cada 24 horas durante 3 días.

En abril de 2005, el paciente no mostraba una mejoría significativa en la cicatrización por lo que decidimos hacer una biopsia del hueso desnudo y un estudio bacteriológico de la zona afectada, intentando conseguir un cierre primario de la herida aunque la friabilidad y la escasez de tejidos blandos no lo permitieron (Fig. 1B).

El resultado de la biopsia fue de hueso necrótico avascular y el del cultivo microbiológico fue de infec-

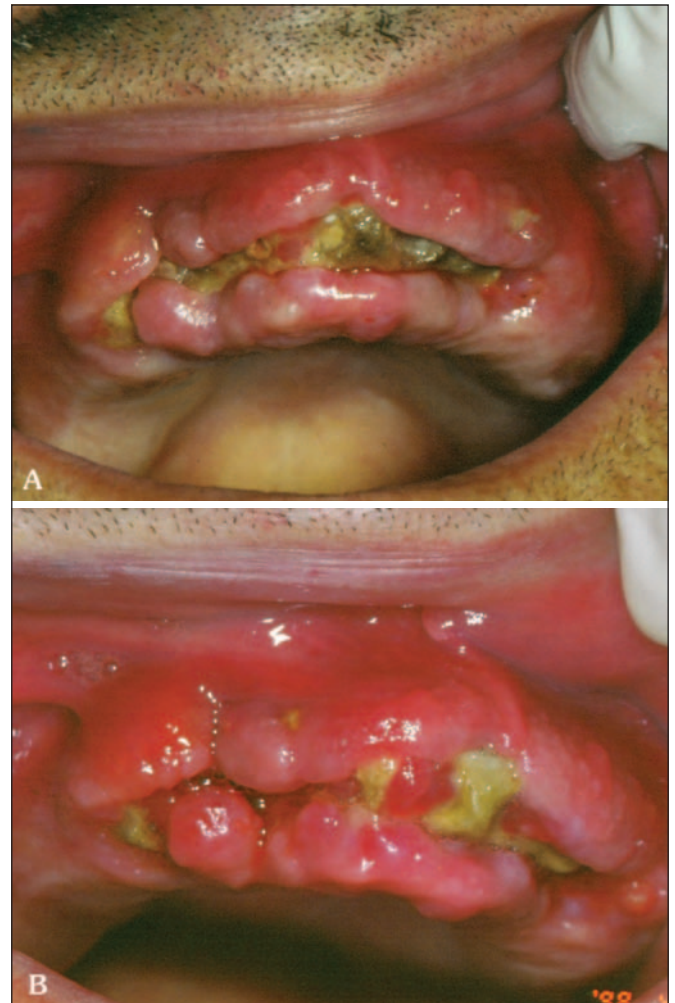


Fig. 1. Caso nº 1. A) Exposición ósea de coloración amarillo-verdosa. B) Aspecto de la lesión tras el intento de su cierre quirúrgico.

ción por *Actynomices* y *Porphyromonas*, por lo que iniciamos tratamiento con metronidazol. Durante los días siguientes el paciente presentó una leve mejoría pero desde entonces, aunque la extensión de la OQNM parecía estar estabilizada, las recurrencias en cuanto a la tumefacción y la supuración fueron frecuentes requiriendo tratamiento antibiótico con amoxicilina y metronidazol (750 mg y 500 mg respectivamente, cada 8 horas durante 7 días en varias ocasiones hasta el fallecimiento del paciente debido a su enfermedad de base en marzo de 2006.

## Caso 2

Varón de 54 años de edad diagnosticado de MM de grado IV en 1999. Presentaba afectación ósea de la calota craneal y de la columna vertebral. Había sido sometido a tratamiento con pamidronato a dosis de 90 mg en perfusión endovenosa durante cuatro años y medio. En el momento de la primera visita (mayo del año 2005) hacía 5 meses que había concluido el tratamiento.

El motivo de consulta era la exposición ósea en la zona de lingual de la mandíbula así como la avulsión espontánea de todos los dientes mandibulares, a raíz de la extracción de dos restos radiculares del tercer cuadrante. En la exploración clínica se apreció la exposición ósea de todo el proceso alveolar mandibular (Fig. 2), acompañada de un abundante exudado purulento y una marcada halitosis. El paciente no refería dolor.

El día de la primera visita se le prescribió amoxicilina y metronidazol (750 mg y 500 mg respectivamente, cada 8 horas) durante 10 días, transcurridos los cuales, se efectuó un cultivo bacteriológico y una biopsia del hueso desnudo. El resultado fue de hueso necrótico avascular infectado con *Actynomices*. Desde entonces se sometió al paciente a controles periódicos cada 3 semanas apreciando periodos de remisión y periodos de recurrencia de las infecciones.

En enero de 2006, el paciente acudió de urgencia presentando un absceso paramandibular acompañado de una celulitis del espacio submaxilar, por lo que prescribimos metronidazol 500 mg, cada 8 horas durante 7 días y solicitamos una nueva ortopan-



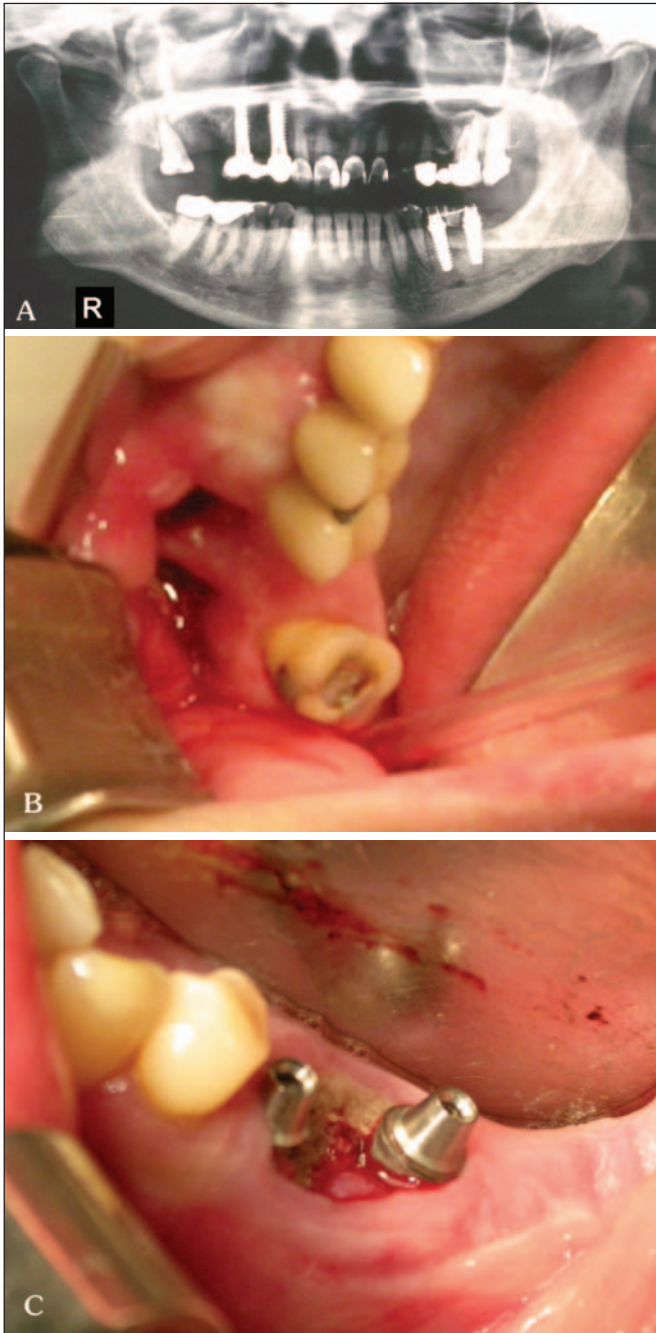
Fig. 2: Caso nº 2. Afectación mandibular por OQNM el día de la primera visita.

tomografía. Al apreciar una afectación ósea de la basilar mandibular y una fractura patológica del cuerpo de la mandíbula del lado izquierdo, remitimos al paciente al Servicio de Cirugía Maxilofacial del Hospital de Bellvitge, donde le fue efectuada una resección mandibular. Los controles posteriores fueron efectuados en dicho Servicio hospitalario.

## Caso 3

Mujer de 51 años de edad, diagnosticada de neoplasia mamaria izquierda con una afectación metastásica vertebral en 2001. Debido a esta última circunstancia, se estableció un tratamiento hormonal asociado a bifosfonatos por vía endovenosa con ácido zoledrónico a dosis de 4 mg cada 28 días durante 3 años que siguió hasta 1 año antes de la primera visita.

La paciente acudió a nuestro Servicio en marzo de 2004 presentando lesiones óseas de aspecto necrótico en el primer y tercer cuadrantes (Fig. 3) y un absceso vestibular en la zona incisal inferior que fistulizó externamente en el mentón. Las lesiones aparecieron tras la colocación, en mayo de 2003, de dos implantes endoóseos en cada cuadrante por parte de un dentista privado. Tanto en la exploración clínica como en la radiológica (ortopantomografía y tomografía computadorizada) se detectó una comu-



**Fig. 3. Caso nº 3.** A) Ortopantomografía. B) Necrosis ósea del maxilar superior y comunicación bucosinusal en el lado derecho. C) Lesión mandibular con afectación de los implantes en posición 3.4 y 3.5.

En junio de 2004, se realizó una resección del hueso necrótico del maxilar superior seguida de un cierre quirúrgico por planos, con un colgajo pediculado de la bola adiposa de Bichat y un colgajo vestibular de avance de la mucosa oral mediante la maniobra de Rehrmann. También se procedió a la resección del hueso necrótico de la mandíbula y la extracción quirúrgica de los implantes del tercer cuadrante. Se efectuaron biopsias de los fragmentos óseos y de los tejidos blandos extraídos y una punción-aspiración con aguja fina del contenido del absceso mentoniano para el estudio bacteriológico, identificación bacteriana y antibiograma.

El resultado del estudio histopatológico fue de inflamación crónica de los tejidos blandos, osteomielitis con colonias bacterianas compatible con *Actinomices* en los fragmentos óseos mandibulares y fibrosis ósea en los fragmentos óseos del maxilar superior. El cultivo microbiológico reveló la presencia de *Streptococcus mitis* sensibles al tratamiento con los antimicrobianos de uso habitual excepto las quinolonas y los aminoglucósidos por lo que se implementó una antibioticoterapia con 500 mg de metronidazol cada 8 horas durante 3 semanas.

En septiembre de 2004 la paciente acudió de nuevo, presentando una tumefacción vestibular de la zona comprendida entre el 4.5 y el 3.5. Se pidió una nueva ortopantomografía y se reanudó la terapia con metronidazol 500 mg, cada 8 horas durante 7 días y enjuagues antisépticos con clorhexidina al 0,12%.

En abril de 2005 la paciente vino con un absceso en la zona vestibular del 4.3 y una fístula cutánea en la zona geniana por lo que se decidió realizar una nueva intervención quirúrgica. Se efectuó un legrado óseo, una nueva biopsia y otro cultivo microbiológico con resultados similares a los de la primera intervención quirúrgica.

En diciembre de 2005 la paciente acudió presentando un absceso en la región malar y orbitaria derecha que obligó al drenaje con colocación de un Penrose. Después del tratamiento antibiótico con 875 mg de amoxicilina asociada a 125 mg de ácido clavulánico, cada 8 horas durante 3 semanas, se consiguió controlar el proceso.

nicación bucosinusal derecha, secundaria a la necrosis del maxilar superior y un engrosamiento de las paredes sinusales que fue diagnosticada de sinusitis maxilar crónica.

A pesar de todos los tratamientos efectuados actualmente no presenta una remisión ni de la lesión ósea del maxilar superior, ni de la afectación mandibular.

#### Caso 4

Varón de 73 años de edad, diagnosticado de cáncer de próstata con metástasis óseas a nivel vertebral en 2003, por lo que había seguido tratamiento quimio y radioterapéutico y tratamiento hormonal. La quimioterapia consistió en zoledronato por vía endovenosa durante dos años.

En julio de 2005 se le efectuó la extracción de los siguientes dientes: 1.4, 1.7, 2.5, 2.6 y 2.7 por enfermedad periodontal. En noviembre de 2005 acudió a nuestro Servicio presentando una exposición ósea en el primer cuadrante a nivel apical del alveolo del 1.4, acompañada de una tumefacción en la encía vestibular (Fig. 4A). Desde el momento de la primera visita, iniciamos un tratamiento con 500 mg de metronidazol cada 8 horas durante 15 días. En diciembre acudió a una visita control en la que se apreció un aumento de tamaño de la zona de exposición ósea, aunque la tumefacción de la encía había disminuido considerablemente. En marzo de 2006 la exposición ósea se extendía hasta la zona del 1.3 y en junio del mismo año se produjo la avulsión espontánea del 1.2 y del 1.3 (Fig. 4B). Aunque la exposición ósea siguió aumentando de tamaño, no presentaba dolor ni supuración por lo que se recomendaron visitas de control cada mes. El paciente falleció en enero de 2007 por su enfermedad oncológica.

#### Caso 5

Varón de 73 años de edad diagnosticado de MM (estadio II) en 2002, con metástasis osteolíticas en el cráneo y en las metáfisis humerales. El paciente estaba recibiendo tratamiento quimioterápico con zoledronato endovenoso a dosis de 4 mg mensuales. En el año 2001 se le colocaron tres implantes sustituyendo al 1.4, 1.5 y 1.6. En diciembre de 2003 se efectuó la extracción de 1.7 y 1.8 por estar extruídos y sin dientes antagonistas. A raíz de estas exo-

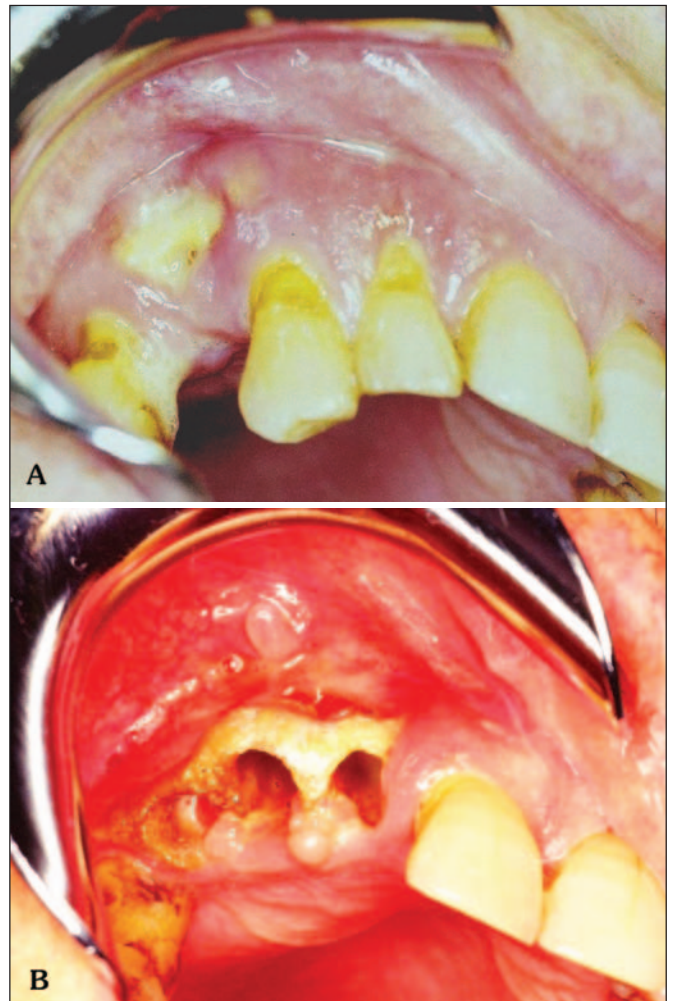


Fig. 4. Caso nº 4. A) Aspecto inicial de la lesión del maxilar superior. B) Evolución de la lesión hasta la afectación de todo el hueso alveolar y la avulsión espontánea del 1.2 y 1.3.

doncias se produjo la exposición ósea del proceso alveolar posterior superior derecho, afectando al hueso donde se había integrado el implante en posición 1.6 (Fig. 5A). En marzo de 2004 se procedió a la extracción de dicho implante y a efectuar el legrado del hueso afectado, seguido del cierre quirúrgico por planos de la herida. El tejido extraído tras el legrado se envió al servicio de Anatomía Patológica donde se procedió a su estudio histopatológico. Se prescribió amoxicilina 875 mg asociada a ácido clavulánico 125 mg, y metronidazol 500 mg cada 8 horas durante 15 días. El resultado anatomopatológico fue de hueso necrótico avascular con abundante componente inflamatorio.

En febrero de 2006 el paciente acudió a la consulta refiriendo molestias en la zona de la tuberosidad del hemimaxilar derecho. En el examen clínico se apreció la presencia de un exudado purulento. Se hizo una radiografía panorámica y otra craneal en proyección de Waters, así como una tomografía computadorizada en la que se podía apreciar la presencia de una comunicación bucosinusal acompañada de una imagen radioopaca que ocupaba el espacio del seno maxilar derecho. Se pautó de nuevo la misma asociación de antibióticos y se efectuaron lavados sinusales con ClNa al 0,9%. Actualmente la cicatrización de la zona es completa (Fig. 5B).



**Fig. 5. Caso nº 5.** A) OQNM que afecta al hueso circundante al implante en posición 1.6. B) Aspecto a los 2 meses de la intervención quirúrgica.

## Caso 6

Mujer de 72 años de edad, diagnosticada de carcinoma ductal infiltrante de la mama izquierda en 1992. En el año 2004 se le detectaron metástasis óseas incipientes en los arcos costales derechos, la cresta ilíaca derecha y la zona posterior del acetábulo homolateral. El tratamiento de las lesiones óseas consistió en la administración endovenosa de zoledronato en ciclos de 4 semanas durante un año y medio.

En abril de 2006 efectuamos la primera visita de la paciente en nuestro Servicio ya que presentaba una exposición ósea en el primer cuadrante de dos años de evolución, acompañada de inflamación local y celulitis del espacio geniano derecho (Fig. 6A). La paciente refería que a finales de 2003 le practicaron una extracción dentaria muy traumática en el primer cuadrante, tras la cual nunca se produjo cicatrización completa. En marzo de 2006 se le practicó la exodoncia del 1.7 sin complicaciones. En la ortopantomografía efectuada el día de nuestra primera visita se apreciaba un área radiotransparente que afectaba al proceso alveolar superior derecho desde el 1.2 hasta el 1.8 respetando estos dos dientes. Los alveolos del 1.5 y del 1.6 se mostraban como una imagen radioopaca separada del resto del hueso del maxilar superior. En mayo de 2006, bajo anestesia local y sedación endovenosa se efectuó la exéresis-biopsia del secuestro óseo seguida de la regularización ósea y el legrado de la zona. Se procedió al cierre de la herida por planos con un colgajo pediculado de la bola adiposa de Bichat y un colgajo vestibular de avance recto de la mucosa bucal (Figs. 6B y C). El resultado del estudio histológico de la muestra fue osteonecrosis asociada a la presencia de *Actynomices*. En julio de 2006 se visitó a la paciente que estaba asintomática y se constató que se había producido un cierre completo de la herida quirúrgica (Fig. 6D).

## DISCUSIÓN

En esta serie de casos, los bifosfonatos utilizados en el tratamiento de las patologías oncológicas de base de los pacientes fueron el pamidronato en 2 casos (33,3%) y el zoledronato en 4 casos (66,6%). Este dato coincide con gran parte de la literatura (12, 13, 15-18) en la que ambos fármacos, aunque no son

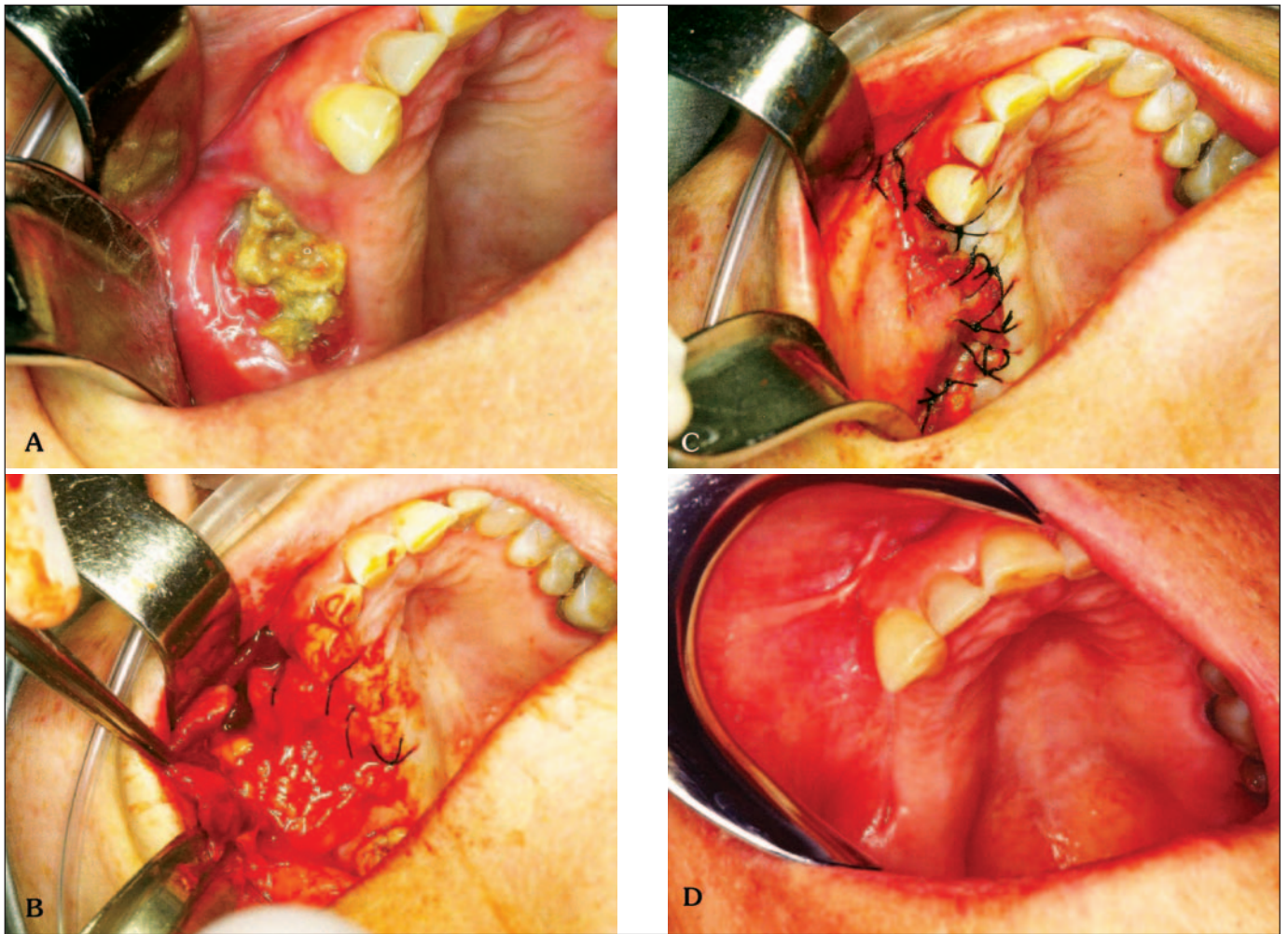


Fig. 6. Caso nº 6. A) OQNM en el maxilar superior. B) Exéresis del hueso necrótico y desplazamiento de la bola adiposa de Bichat. C) Colgajo vestibular para el cierre de la herida. D) Aspecto de la zona a los 2 meses de la intervención quirúrgica.

los únicos, son los más frecuentemente relacionados con la OQNM. En una serie de 119 pacientes con lesiones compatibles con OQNM, Marx y cols. (2) afirman que el 26% de los pacientes recibía tratamiento con pamidronato, el 40,3% lo hacía con zolendronato y el 30% había recibido tratamiento combinado con ambos fármacos.

Dado que los bifosfonatos se administran por vía sistémica, parece lógico que la necrosis avascular pueda producirse en cualquier localización del esqueleto, pero lo cierto es que la mayoría de publicaciones afirman que los únicos huesos afectados son los maxilares (2, 19, 20). Una posible explicación a este hecho es que los maxilares son los únicos huesos del esqueleto expuestos al medio externo a tra-

vés del espacio periodontal (3, 20). Además, la alta frecuencia de infecciones óseas de etiología dentaria hace necesario un “turn-over” tisular mayor en los maxilares del que se requiere en cualquier otro hueso (14, 19, 20). Según Bagán y cols. (17) la vascularización de tipo terminal de los maxilares podría ser otro factor predisponente para que aparezcan este tipo de complicaciones.

La OQNM puede aparecer en ambos maxilares. En nuestra serie de pacientes, afecta al maxilar superior en 4 pacientes; a la mandíbula, en 1 caso y a ambos maxilares, en otro caso. Los trabajos (3, 6, 13, 14, 20-22) que publican series amplias de casos, encuentran una incidencia mayor en la mandíbula y establecen que, si bien la OQNM puede aparecer de manera es-



pontánea tras la administración de bifosfonatos, en un alto porcentaje de los casos debe existir un factor desencadenante, y en este sentido, todos los autores coinciden en señalar los procedimientos quirúrgicos bucales menores (exodoncia, tratamientos periodontales (23), cirugía dentoalveolar, cirugía implantológica, etc.) como principal factor desencadenante de la OQNM. En la presente serie, la exodoncia (83,3%) fue el factor desencadenante en todos los casos salvo en el caso número 3 en el que la OQNM se estableció tras la colocación de implantes endoóseos.

Los tratamientos odontológicos conservadores (trectomías supragingivales, tratamientos de conductos, obturaciones, etc.) no parecen representar un riesgo grave de OQNM y reducen la posibilidad de tener que efectuar tratamientos quirúrgicos por lo que no estarían contraindicados (14, 20, 23, 24). No obstante, se debería mostrar especial interés en no invadir el hueso que rodea la porción apical de las raíces dentarias durante los tratamientos de conductos, ya que existen publicaciones que relacionan la endodoncia con el desarrollo de OQNM en pacientes bajo tratamiento con bifosfonatos (25, 26).

Cuando se establece una OQNM, ésta se manifiesta clínicamente como una zona de exposición ósea de dimensiones variables, normalmente indolora, con tumefacción de los tejidos blandos adyacentes y supuración debida a la infección del tejido necrótico (4, 13, 17, 19, 27, 28). Si cursa con dolor, éste generalmente proviene de la inflamación de los tejidos blandos cercanos (13).

Como en dos de los casos expuestos en este trabajo, si la afectación ósea es extensa y produce grandes abscesos pueden aparecer fístulas cutáneas o, en el maxilar superior puede dar lugar a una solución de continuidad con los senos maxilares y consecuentemente se puede establecer una comunicación bucosinusal y/o una sinusitis crónica (13, 16, 27).

Las imágenes radiológicas pueden mantener un aspecto normal, mostrar cambios inespecíficos o se pueden observar la presencia de lesiones osteolíticas (6, 20).

El manejo terapéutico de la OQNM es muy desagradado, ya que ninguna de las opciones de trata-

miento descritas en la literatura ha demostrado obtener buenos resultados clínicos. La antibioticoterapia solamente es efectiva en el tratamiento de las infecciones ya que en realidad la OQNM es una necrosis avascular aséptica (13, 20). No obstante, la administración intermitente o continua de antibióticos puede ser beneficiosa de cara a prevenir la aparición del edema de los tejidos blandos adyacentes y el subsiguiente dolor, así como para la prevención del desarrollo de zonas de osteomielitis (24). Los desbridamientos quirúrgicos no parecen ser efectivos en la erradicación de la necrosis ósea (20). Las resecciones óseas deben ser evitadas en la mayoría de casos ya que es prácticamente imposible conseguir unos márgenes de hueso vascularizado y viable para detener el proceso necrótico. Las maxilectomías parciales o totales sólo estarían indicadas en casos de afectación ósea muy extensa que produzca fracturas patológicas o complicaciones sinusales graves (13, 20). La interrupción del tratamiento con bifosfonatos no presenta un beneficio a corto plazo. Sin embargo, si las condiciones sistémicas lo permiten, la interrupción a largo plazo puede ser beneficiosa para controlar las áreas afectadas por OQNM (20).

En nuestra experiencia, en los dos últimos casos se consiguió cerrar la comunicación bucosinusal y la exposición ósea con una cirugía poco agresiva que consistió en la eliminación del hueso necrótico o el secuestro óseo, cerrando la herida con un colgajo de la bola adiposa de Bichat y colgajos de la mucosa bucal. Esta experiencia nos hace creer que en casos concretos (con dolor, presencia de secuestros óseos, comunicación bucosinusal, etc.) estaría indicada una intervención quirúrgica poco agresiva.

Algunos autores (24, 29) opinan que el oxígeno hiperbárico no se ha mostrado efectivo por lo que lo descartan al no ofrecer ventajas terapéuticas; no obstante, Woo y cols. (30) afirman que, según su experiencia clínica, es una buena opción terapéutica cuando todas las demás han fallado.

En un estudio reciente, Marx y cols. (21) introducen la valoración del marcador de remodelado óseo Telo péptido C Terminal (CTX) como herramienta útil para evaluar el riesgo de desarrollar OQNM y como guía para evaluar la respuesta al tratamiento no quirúrgico, así como para guiar la decisión del momen-

to idóneo para practicar la cirugía resectiva con menor riesgo de fracasos. Sin embargo esta guía pronóstica sólo parece ser útil en pacientes que toman bifosfonatos orales (31).

Como el tratamiento es complicado y la OQNM a menudo se convierte en una patología crónica que limita en gran medida la calidad de vida del paciente, la mejor conducta es la prevención. Por este motivo, antes de iniciar el tratamiento con bifosfonatos se deberían efectuar revisiones clínicas y radiológicas periódicas, tartrectomías y tratamiento periodontal, si es preciso, así como todos los tratamientos conservadores pertinentes y la extracción de todos los dientes no viables, evitando así la necesidad de practicar futuros procedimientos quirúrgicos bucales. Asimismo, una vez se establezca el tratamiento con bifosfonatos es recomendable seguir controles clínicos y radiológicos periódicos y hacer una tartrectomía cada 3-6 meses, evitando las exodoncias y los procedimientos quirúrgicos no imprescindibles, así como la colocación de implantes (29).

## CONCLUSIONES

Los pacientes que van a recibir o han recibido tratamiento con bifosfonatos por vía endovenosa deben ser considerados como pacientes de alto riesgo de aparición de OQNM. Por este motivo, en nuestra opinión, está totalmente contraindicado efectuar cualquier tipo de intervención quirúrgica a nivel bucal incluyendo la colocación de implantes dentarios.

No obstante, sería interesante poder establecer de forma clara la relación entre la duración del tratamiento con bifosfonatos, el tipo de fármaco utilizado y el tiempo transcurrido entre el tratamiento y el establecimiento de la OQNM. Dado que no resulta factible efectuar estudios de este tipo en humanos, sería necesaria la elaboración de estudios de experimentación animal que nos ayudasen a establecer conclusiones más precisas.

## AGRADECIMIENTOS

Este estudio ha sido realizado por el grupo de investigación consolidado "Patología y Terapéutica Odon-

tológica y Maxilofacial" del Instituto de Investigación Biomédica de Bellvitge (IDIBELL), con el soporte económico del convenio docente-asistencial de Cirugía Bucal entre la Universidad de Barcelona, el Consorcio Sanitario Integral y el Servicio Catalán de la Salud de la Generalitat de Catalunya.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Rogers MJ. New insights into the molecular mechanisms of action of bisphosphonates. *Curr Pharm Des* 2003;9: 2643-58.
2. Marx RE, Fortin M, Broumand V. Bisphosphonate-induced exposed bone (osteonecrosis/osteopetrosis) of the jaws: Risk factor, recognition, prevention and treatment. *J Oral Maxillofac Surg* 2005;63:1567-75.
3. Ruggiero SL, Drew SJ. Osteonecrosis of the jaws and bisphosphonate therapy. *J Dent Res* 2007; 86:1013-21.
4. Carter G, Goss AN, Doeckel C. Bisphosphonates and avascular necrosis of the jaw: A possible association. *MJA* 2005;182:404-15.
5. Luckman SP, Hughes DE, Coxson FP, Graham R, Russell G, Rogers MJ. Nitrogen-containing bisphosphonates inhibit the mevalonate pathway and prevent post-translational prenylation of GTP-binding proteins, including Ras. *J Bone Miner Res* 1998;13:1668-78.
6. Pastor D, Garatea J, Martino R, Etayo A, Sebastián C. Osteonecrosis maxilar y bifosfonatos. Presentación de tres casos. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2006; 11:76-9.
7. Miller PD. Optimizing the management of postmenopausal osteoporosis with bisphosphonates: The emerging role of intermittent therapy. *Clin Ther* 2005;27:371-6.
8. Dannemann C, Gratz KW, Reiner MO, Zwahlen RA. Jaw osteonecrosis related to bisphosphonate therapy. A severe secondary disorder. *Bone* 2007;40:828-34.

9. Hoff AO, Toth BB, Altundag K, Johnson MM, Warneke CL, Hu M et al. Frequency and risk factors associated with osteonecrosis of the jaw in cancer patients treated with intravenous bisphosphonates. *J Bone Miner Res* 2008;23:826-36.
10. Pecherstorfer M, Brenner K, Zojer N. Current management strategies for hypercalcemia. *Treat Endocrinol* 2003;2:273-92.
11. Orcel P, Rousiere M. Paget's disease and its therapeutic management. *Presse Med* 2005;34:612-6.
12. Lipton A. Efficacy of intravenous bisphosphonates with bone metastases caused by metastatic breast cancer. *Clin Breast Cancer* 2007; 7 Suppl 1:514-20.
13. Ruggiero SL, Menhrotra 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.
14. Jiménez I, Bagán JV. Los bifosfonatos, nueva causa de osteonecrosis maxilar por fármacos: Situación actual. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2005;10:88-91.
15. Dimitrakopoulos I, Magopoulos C, Karakasis D. Bisphosphonate-induced avascular osteonecrosis of the jaws: A clinical report of 11 cases. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2006;35:588-93.
16. Migliorati CA. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of mandibular and maxillar bone: An emerging oral complication of support cancer therapy. *Cancer* 2005;104:83-93.
17. Bagán JV, Murillo J, Jiménez Y. Avascular jaw osteonecrosis in association with cancer chemotherapy: Series of 10 cases. *J Oral Pathol Med* 2005;34:120-3.
18. Strampel W, Emkey R, Civitelli R. Safety considerations with bisphosphonates for the treatment of osteoporosis. *Drug Saf* 2007;30:755-63.
19. Marx RE. Pamidronate (Aredia) and Zolendronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: A growing epidemic. *J Oral Maxillofac Surg* 2003;61:1115-8.
20. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *J Oral Maxillofac Surg* 2007;65:369-76.
21. Marx RE, Cillo JE, Ulloa JJ. Oral bisphosphonate-induced osteonecrosis: risk factors, prediction os risk using serum CTX testing prevention, and treatment. *J Oral Maxillofac Surg* 2007;65:2397-410.
22. Leite AF, Figueiredo PT, Melo NS, Acevedo AC, Paraíso MG, Paula LM et al. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws. Report of a case and literature review. *Oral Surg Oaral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2006;102:14-21.
23. Ficarra G, Beninati F, Rubino I, Vannuchi A, Longo G, Tonelli P, et al. Osteonecrosis of the jaws in periodontal patients whith a history of bisphosphonate treatment. *J Clin Periodontol* 2005;32:1123-8.
24. Wang J, Goodger NM. Osteonecrosis of the jaws associated with cancer chemotherapy. *J Oral Maxillofac Surg* 2003;61:1104-7.
25. Sarathy AP, Bourgeois SL, Goodel GG. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws and endodontic treatment: Two case report. *Dent Update* 2006;33:272-5.
26. Kartz H. Endodontic implications of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws: A report of three cases. *Mayo Clin Proc* 2006;81:1100-3.
27. Hellstein JW, Marek CL. Bisphosphonate ostene-crosis (bis-phossy jaw): Is this phossy jaw of the 21<sup>st</sup> century? *J Oral Maxillofac Surg* 2005;63:682-9.
28. Fancon T. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *Compend Contin Educ Dent* 2008;29:96-8.

29. Wong YK, Cheng JC. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. Report of 2 cases and strategies on prevention and management. *Quintessence Int* 2008;39:195-201.
30. Woo SB, Hellstein JW, Kalmar JR. Systematic review: Bisphosphonates and osteonecrosis of the jaws. *Ann Intern Med* 2006;144:753-61.
31. 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 Oncology* 2008;44:1088-9.

#### **CORRESPONDENCIA**

Dr. Cosme Gay Escoda  
Centro Médico Teknon  
Instituto de Investigación IDIBELL  
Vilana, 12  
08022 Barcelona (España)  
e-mail: [cgay@ub.edu](mailto:cgay@ub.edu)  
<http://www.gayescoda.com>