

# Osteonecrosis mandibular: Un problema importante poco conocido de la terapia con bifosfonatos

Carmen Casal Llorente<sup>1</sup>, Elvira Someso Orosa<sup>2</sup>, Edmundo Rey Rodriguez<sup>3</sup>, Ana María Álvarez Crucio<sup>4</sup>, Joaquín Fariña Rodríguez<sup>5</sup>

<sup>1</sup> Farmacéutica de Atención Primaria. Área Sanitaria de A Coruña

<sup>2</sup> Médico de Familia. CS Os Mallos. Área Sanitaria de A Coruña

<sup>3</sup> Farmacéutico. Centro de Farmacovigilancia de Galicia. Subdirección Xeral de Farmacia. Sergas

<sup>4</sup> Licenciada en Medicina. Licenciada en Odontología. Área Sanitaria de A Coruña

<sup>5</sup> Licenciado en Medicina. Especialista en Estomatología. Área Sanitaria de A Coruña

Cad Aten Primaria  
Ano 2011  
Volume 18  
Páx. 20-23

## PALABRAS CLAVE

Bifosfonatos, Necrosis maxilar, Efectos Adversos, Necrosis Avascular.

Nuestro objetivo es sensibilizar a los sanitarios de Galicia sobre la gravedad de este efecto adverso de la terapia con bifosfonatos. La osteonecrosis mandibular (ONM) se asoció al tratamiento con bifosfonatos por vía intravenosa en indicaciones oncológicas en el año 2003, como consecuencia de ello la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) emitió en noviembre de 2005 una nota informativa en la que se comunicaba nueva información de seguridad relacionada con el uso de bifosfonatos administrados vía intravenosa y la aparición de casos de ONM en pacientes oncológicos<sup>1</sup>. Posteriormente la AEMPS publicó una nueva nota informativa el 25 de Septiembre de 2009 de "Recomendaciones para la Prevención de la Osteonecrosis de maxilar asociada al tratamiento con bifosfonatos"<sup>2</sup>.

A raíz de estas notas informativas decidimos revisar el tema. Para ello se aportan los datos de Farmacovigilancia de los últimos 5 años (hasta Mayo del 2010) de España y de Galicia.

La Osteonecrosis mandibular sigue siendo infrecuente pero los últimos datos demuestran que va en aumento y dado el envejecimiento poblacional el uso de bifosfonatos es previsible que aumente. Es una patología grave una vez instaurada por lo que su profilaxis es imprescindible. El Comité de expertos de la Asociación Americana de Cirujanos Orales y Maxilofaciales (AAOMS)<sup>3</sup> indica la supresión del tratamiento oral durante 3 meses previos a los procedimientos odontológicos detallados en los factores de riesgo que tratamos posteriormente.

Muchos de nuestros pacientes encajan en el grupo de riesgo de desarrollar ONM, no sólo aquellos que están a tratamiento con bifosfonatos orales para la osteoporosis sino, que a nuestras consultas acuden pacientes a tratamiento con corticoides de forma crónica, pacientes con EPOC o Asma a tratamiento corticoide, pacientes con enfermedades autoinmunes: enfermedad inflamatoria

intestinal (Colitis Ulcerosa o Enfermedad de Crohn, Artritis Reumatoide, Lupus Eritematoso Sistémico ...), pacientes trasplantados que utilizan inmunosupresores, a veces combinados con corticoides.

Como los tratamientos con bifosfonatos orales son para largos periodos de tiempo y su vida media es tan larga debemos estar vigilantes por la posible aparición de efectos adversos de los bifosfonatos.

Tras su entrada en el organismo, se depositan ávidamente en el hueso, acumulándose en las zonas de resorción, Roger M et al<sup>4</sup> describen que inyectando por vía IV en ratas [H<sub>3</sub>]-alendronato marcado se detectaba este más en lugares de resorción ósea, donde el mineral óseo presumiblemente está más expuesto, que en lugares de formación ósea. Cuando los osteoclastos empiezan a actuar en una zona con bifosfonatos, estos pasan a su interior e inhiben su actividad facilitando su apoptosis, dado lugar a su efecto antirresortivo, de utilidad en diversas situaciones clínicas: Enfermedad de Paget, hipercalcemia tumoral, metástasis óseas, osteoporosis, osteogénesis imperfecta.

El tratamiento prolongado con bifosfonatos puede suprimir la remodelación ósea, esencial para reparar las microlesiones que se producen de forma fisiológica, lo que hace que éstas persistan, dando lugar a un hueso hipodinámico y avascular<sup>5</sup>.

Desde el año 2003<sup>6</sup> se han relatado numerosos casos de ONM asociado a la administración intravenosa y oral de bifosfonatos.

La ONM es el resultado de la incapacidad del hueso para aumentar el recambio ante determinadas circunstancias como la masticación, manipulación o infecciones dentarias, que ponen a prueba la reserva funcional ósea<sup>7</sup>.

## Correspondencia

Carmen Casal Llorente

Elvira Someso Orosa

Email: carmen.casal.llorente@sergas.es

Email: elvira.someso.rosa@sergas.es

## DEFINICIÓN OPERATIVA DE ONM RELACIONADA CON BIFOSFONATOS

Para diferenciar la ONM relacionada con bifosfonatos, de otras patologías que cursan con exposiciones óseas se deben cumplir las siguientes condiciones<sup>4,8</sup>:

1. Toma actual o tratamiento previo con bifosfonatos
2. Hueso necrótico, expuesto en la región maxilofacial que persiste durante más de 8 semanas.
3. No antecedente de radiación mandibular

La incidencia acumulada para pacientes oncológicos a tratamiento con bifosfonatos intravenosos se estima en un 0.8-12% y, en el caso de los bifosfonatos por vía oral, apenas hay datos, pero se estima una incidencia del 0.01-0.04% que se ve incrementada de un 0.09% hasta un 0.34% después de una extracción dentaria<sup>2,3</sup>.

Puesto que el riesgo de ONM está relacionado con la dosis acumulada, la incidencia puede ser mayor en un futuro al aumentar la población con osteoporosis y con exposiciones prolongadas al bifosfonato.

## LOS FACTORES DE RIESGO

Los factores de riesgo para desarrollar una ONM pueden ser múltiples y en muchos casos no están establecidos; podemos hablar de los siguientes:

### 1. Relacionados con los medicamentos de los cuales los más importantes son<sup>3,9</sup> :

- Potencia del bifosfonato. Los bifosfonatos nitrogenados son los más potentes. Incluyen: Zolendronato, Pamidronato, Alendronato, Risendronato e Ibandronato. Entre ellos el Zolendronato es el más potente.
- Vía de administración. La AAOMS, indica que aunque existe poca información sobre los bifosfonatos IV en Osteoporosis, basándose en la dosis y frecuencia menor de uso, piensan que el riesgo de desarrollar ONM podría ser equivalente e incluso menor al de la terapia oral para la osteoporosis.
- Dosis acumulada
- Duración de la terapia. Hay una relación exponencial entre el tamaño de la osteonecrosis ósea producida y la duración del uso del bifosfonatos.

Como indica Marx et al<sup>10</sup> el tiempo durante el cual el paciente toma el bifosfonato, al determinar su acumulación ósea, es el factor crítico. Todos los pacientes que desarrollaron osteonecrosis tomaron el bifosfonato oral *más de 3 años* y se aprecia que, en la mayoría de los casos, se desarrollaron *después de 5 años* de exposición, por lo que la incidencia y severidad aumenta linealmente con exposiciones superiores a 3 años. Este marco temporal se debería acortar en presencia de determinadas comorbilidades como el uso crónico de corticoesteroides. En el caso de la vía intravenosa se requiere una exposición media de 9.3 meses para ácido Zolendrónico y de 14.1 meses para pamidronato.

### 2. Relacionados con factores locales

- **Cirugía dentoalveolar** incluyendo pero no limitado a: aumento de cresta ósea (la cresta es el reborde óseo de los maxilares), extracciones, colocación de implantes dentales, cirugía periapical (el ápice es el vértice de la raíz del diente, por él penetran vasos y nervios) y periodontal que implique daño óseo. En estos casos si el paciente está a tratamiento con bifosfonatos vía intravenosa la probabilidad de desarrollar ONM aumenta en 7 veces.
- **Anatomía local.** Las lesiones aparecen en maxilares y más en mandíbula. En los orales el 96.7% en mandíbula (41.2% en la región molar mandibular), en los intravenosos el 75% en mandíbula (93.1% en la zona molar de la mandíbula) y el 25% en el maxilar superior.

La causa de la predilección por estas zonas son varias:

1. Los huesos maxilares están más expuestos que los otros huesos del organismo pues sólo están separados de la cavidad bucal por el ligamento periodontal y un tejido conectivo denso periodontal de  $\leq 0.5$  mm. Esto hace posible que los mecanismos y vías de propagación de las infecciones de origen odontógeno y periodontal marginal sigan en muchos casos la vía ósea.

2. La delgada mucosa de revestimiento los hace susceptibles a variados factores traumáticos (Ej.: prótesis desajustada) provocando lesiones ulcerativas, a veces microscópicas, que suponen vías de comunicación entre el medio bucal y el hueso, estas vías de comunicación son consideradas como vías de entrada directa de microorganismos bucales hacia el hueso de maxilares superiores e inferiores, lo que podría ser un factor que facilitase los procesos de osteonecrosis mandibular en personas con prótesis dentales y con otros factores de riesgo para la misma.

3. La irrigación es abundante pero de tipo terminal<sup>11</sup>. Los requerimientos mecánicos de los maxilares implican un elevado recambio óseo, que llega a ser 10 veces el de otros huesos, como los largos. La tasa de recambio óseo es una de las causas directas de vulnerabilidad ósea al bifosfonato.

4. La oclusión o la compresión durante la masticación en los maxilares en el hueso molar ocasiona un mayor requerimiento y un mayor recambio óseo, lo que puede suponer una mayor susceptibilidad a la ONM, en caso de cirugía ósea en la zona molar.

Las zonas anatómicas más prominentes también facilitan los traumatismos durante la cirugía, esto explica la mayor susceptibilidad a la osteonecrosis de la línea milohiodesa (relieve óseo), y los torus linguales o palatinos (exostosis óseas en la zona interior o lingual de la mandíbula, o en la zona media del paladar).

- **Enfermedad oral concomitante.** En los pacientes con historia de enfermedad inflamatoria oral (Ej.: abscesos periodontales y dentales) se multiplica por 7 el riesgo de ONM. Se entiende por periodonto el conjunto de tejidos que rodean al diente, amortiguando su carga, y está formado por: encía, ligamento periodontal, hueso alveolar y cemento radicular es la continuación del esmalte de la corona del diente en la raíz.

**3. Relacionados con factores demográficos y sistémicos<sup>3</sup>:**

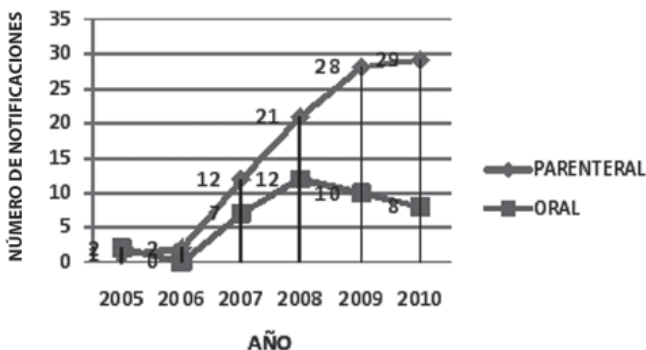
- **Edad.** Por cada década, hay un incremento del 9% de riesgo de ONM en mieloma múltiple con bifosfonatos IV. El pico general de incidencia es entre la 7ª-8ª década.
- **Raza:** Caucásiana
- **Cáncer:** Mieloma, cáncer de mama, cáncer de próstata, de pulmón...
- **Osteopenia/osteoporosis** si acompañan al diagnóstico de cáncer.

**4. Otros factores que pueden incrementar el riesgo aunque no están bien definidos como:**

- Terapia corticoidea (embolias grasas, aumento de la médula grasa)
- Diabetes
- Tabaco
- Alcohol
- Higiene bucal deficiente
- Agentes quimioterápicos: Metotrexato, Tamoxifeno, Ciclofosfamida, 5-Fluorouracilo, Melfalan, Vincristina, Espirubicina, vinorelbina, Paclitaxel, Doxetacel...

La eficacia de los bifosfonatos es indiscutible pero los riesgos, aunque escasos, pueden ser graves. El conocimiento de sus efectos a largo plazo plantea un nuevo campo a explorar y reafirma el imprescindible e importante papel de los sistemas de farmacovigilancia.

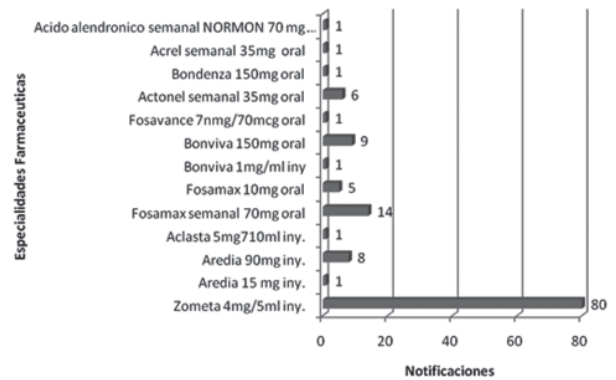
A nivel nacional, en estos 5 años, se han notificado a Farmacovigilancia 129 casos de osteonecrosis maxilar asociada a los bifosfonatos, tanto administrados por vía parenteral como por vía oral (Figura 1).



**FIGURA 1**  
Reacciones adversas notificadas a Farmacovigilancia.

Del año 2010 sólo se exponen los datos disponibles hasta Mayo, que casi igualan a los de todo el 2009, con lo que se confirma la tendencia al alza del problema. Hay una mayor diferencia entre los casos por vía parenteral y oral con el transcurso del tiempo, no podemos saber si esto se debe a una mayor notificación desde el ámbito hospitalario que desde el primario o a un mayor efecto biológico entre los parenterales.

El principio activo con más casos registrados es el ácido zoledrónico por vía parenteral y, por vía oral, el que tiene más casos es el ácido alendrónico ( 2).



**FIGURA 2**  
Nº de notificaciones por especialidad farmacéutica.

En este gráfico se indican las especialidades farmacéuticas tal como han sido recibidas por el sistema de farmacovigilancia de todo el país (el sistema de tarjeta amarilla exige la notificación por nombre comercial).

Dentro de nuestra Comunidad Autónoma se han notificado 9 de los anteriores casos de osteonecrosis maxilar. Seis de estas notificaciones son causadas por el ácido zoledrónico y 2 por alendronato sódico (una de ellas en dosis semanal).

A pesar de los datos se han disparado las alarmas de una manera desigual en los distintos colectivos afectados (médicos de familia, farmacéuticos, odontólogos, reumatólogos y traumatólogos principalmente).

Realizamos una encuesta en nuestra Área Sanitaria de A Coruña entre los implicados en el tema: Médicos de Atención Primaria (AP), Odontólogos de AP, Reumatólogos y Traumatólogos.

**Las preguntas eran cuatro:**

1. ¿Sabía que los bifosfonatos están relacionados, tanto IV como orales, con la osteonecrosis mandibular?
2. ¿Sabía que la osteonecrosis mandibular es un problema grave con tratamiento difícil?

3. ¿Sabía que se recomienda suspender el tratamiento con bifosfonatos 3 meses antes de ciertas intervenciones odontológicas?
4. ¿Conoce la alerta de seguridad "recomendaciones para la prevención de la osteonecrosis del maxilar asociada al tratamiento con bifosfonatos"?

De un total de 343 médicos de AP contestaron 31 y de 18 odontólogos respondieron 5, no respondió ningún Traumatólogo y sólo lo hicieron 2 Reumatólogos. La encuesta se realizó por correo electrónico lo que puede explicar el bajo índice de respuestas.

En un 90,32% respondieron positivamente a la primera pregunta, en un 87,09% respondieron positivamente a la segunda pregunta, en un 77,41% respondieron positivamente a la tercera pregunta y en un 54,83% respondieron positivamente a la cuarta pregunta. El 100% de los Odontólogos conocían las tres primeras opciones y el 80% la alerta de seguridad. El 100% de los Reumatólogos estaban informados de todas las opciones.

El índice menor de respuestas positivas la alcanzo el reconocimiento de la alerta de seguridad, lo que refleja una realidad que debemos luchar por cambiar: la farmacovigilancia deber formar parte de nuestra actividad habitual.

## CONCLUSIONES

1. Necesidad de interrupción del tratamiento durante 3 meses, especialmente si se llevan más de 5 años de tratamiento con bifosfonatos.
2. Se abre la puerta a estudios que permitan valorar el tiempo de uso necesario en el tratamiento de la osteoporosis que actualmente es, en la práctica, indefinido desde su instauración.
3. Importancia esencial de los sistemas de Farmacovigilancia en el control de efectos adversos a largo plazo. Es esencial la concienciación de todo el colectivo de Atención Primaria en que la salud de nuestros pacientes depende de nuestras notificaciones.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Nota informativa Bifosfonatos de administración parenteral y osteonecrosis del maxilar. Nota informativa 2005/17. Disponible en: [www.aemps.es/actividad/alertas/usoHumano/seguridad/home.htm#2005](http://www.aemps.es/actividad/alertas/usoHumano/seguridad/home.htm#2005)
2. Agencia española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Nota informativa sobre recomendaciones para la prevención de la osteonecrosis del maxilar asociada al tratamiento con bifosfonatos. Nota informativa 2009/10. Disponible en: [www.aemps.es/actividad/alertas/usoHumano/seguridad/NI\\_2009-10\\_bifosfonatos](http://www.aemps.es/actividad/alertas/usoHumano/seguridad/NI_2009-10_bifosfonatos)
3. Advisory Task Force on Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws. American Association of Oral and Maxillofacial surgeons. Position Paper on Bisphosphonates-related Osteonecrosis of the Jaws. *J Oral Maxillofac Surg* 2007;65:369-76
4. Rogers M, Gordon S, Benford H, Coxon F, Luckman S, Monkkenon J et al. Cellular and Molecular mechanisms of action of bisphosphonates. *Cancer suppl* 2000; 88:2961-75
5. Sarin J, DeRossi SS, Akintoye SO. Updates on bisphosphonates and potential pathobiology of bisphosphonate-induced jaw necrosis. *Oral Diseases*.2008; 14:277-85
6. Wang J, Goodger N, Pogrel MA. Osteonecrosis of the Jaws associated with cancer chemotherapy. *J Oral Maxillofac Surg* 2003; 61:1104-7
7. Santos C, Alegre C. Osteonecrosis maxilar, bifosfonatos y artritis reumatoide. *Med Clin (Barc)*.2008; 130(1):37-9
8. 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): 145-56
9. Bisphosphonates: Osteonecrosis of the jaw. *Drug Safety Update* November 2009.Vol 3, Inssue 4:2-3
10. Marx RE, Cillo JE Jr, Ulloa JJ. Oral Bisphosphonates-induced Osteonecrosis: Risk Factors, Prediction of Risk using Serum CTX Testing, Prevention, and Treatment. *J Oral Maxillofac Surg* 2007; 65: 2397-2410
11. Escobar EA, López J, Marques MS, Chimenos E. Osteonecrosis de los maxilares asociada a bifosfonatos: revisión sistemática. *Av Odontoestomatol* 2007; 23(2):91-101