



## SITUACIONES CLÍNICAS

# Osteonecrosis mandibular relacionada con la toma de bifosfonatos por vía oral: a propósito de un caso

J.M. Echeveste Inzagaray y M. Martínez Morentin\*

Medicina de Familia y Comunitaria, Centro de Salud Dunboa, Irún, Guipúzcoa, España

Recibido el 25 de julio de 2010; aceptado el 15 de abril de 2011

Disponible en Internet el 12 de julio de 2011

### PALABRAS CLAVE

Bifosfonatos;  
Osteonecrosis;  
Cáncer;  
Metástasis ósea

### KEYWORDS

Bisphosphonate;  
Osteonecrosis;  
Cancer;  
Metastasis

**Resumen** Los bifosfonatos son fármacos ampliamente empleados en atención primaria, principalmente en osteoporosis posmenopáusica, pero también en pacientes oncológicos con metástasis óseas, así como en el mieloma múltiple, enfermedad de Paget y en la hipercalcemia maligna. A pesar de ser fármacos generalmente bien tolerados, no están exentos de efectos adversos, siendo uno de los más temibles la osteonecrosis mandibular.

© 2010 Elsevier España, S.L. y SEMERGEN. Todos los derechos reservados.

### Oral bisphosphonate related osteonecrosis of the jaw: a case report

**Abstract** Bisphosphonates are widely used medicines in Primary Care, particularly in the treatment of postmenopausal osteoporosis. It is also used in oncological patients with bone metastasis, in multiple myeloma, Paget's disease and malignant hypercalcemia. Even though they are generally well tolerated drugs, they are not free of side effects, the worse of which is the osteonecrosis of the jaw.

© 2010 Elsevier España, S.L. and SEMERGEN. All rights reserved.

## Introducción

Los bifosfonatos (BF) son una familia de fármacos comúnmente utilizados en alteraciones óseas causadas principalmente por metástasis óseas (mayoritariamente de mama, pulmón y próstata), hipercalcemia maligna, enfermedad de Paget y, sobre todo, en la osteoporosis<sup>1</sup>.

Se han descrito algunos efectos adversos de dichos fármacos, especialmente en relación con erosiones y ulceraciones

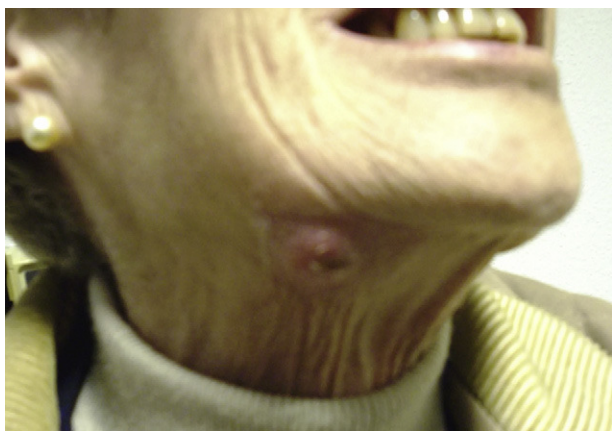
crónicas de la mucosa oral, úlcera gástrica, esofagitis y estenosis esofágica, que se han vinculado a su capacidad antiangiogénica<sup>2</sup>. Sin embargo, la complicación más severa del uso de bifosfonatos es la osteonecrosis de maxilares (ONM), cuya etiología, que se explicará más adelante, está lejos de ser aclarada.

## Descripción del caso

Presentamos el caso de una mujer de 82 años, fumadora de unos 15 cigarrillos/día, que toma alendronato semanal desde hace 7 años por fracturas vertebrales múltiples secundarias a osteoporosis. Además, se sospecha consumo excesivo de alcohol. No tiene otros antecedentes de interés.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [mmmorentin@yahoo.es](mailto:mmmorentin@yahoo.es)  
(M. Martínez Morentin).



**Figura 1** Absceso submandibular con el que debutó la paciente. (M. Martínez Morentin, J.M. Echeveste).

Acude a nuestra consulta por presentar absceso submandibular derecho, de gran tamaño, con salida de contenido purulento al exterior (fig. 1). En la radiografía mandibular se observa imagen lítica «en sacabocados» así como trayecto fistuloso que aboca a piel, acompañado de aumento de partes blandas y burbuja de gas al final de la fístula (fig. 2).

A la paciente se había realizado extracción dental unos 3 meses antes, con exposición ósea y cura por segunda intención, sin sutura. A los pocos días, comienza a notar empastamiento de la zona correspondiente a la extracción, con posterior aparición de pequeña tumoración submandibular, que fue evolucionando hasta la formación del absceso que nosotros observamos. No presentaba síndrome constitucional ni sintomatología de otro origen.

Se realizaron radiografías de serie ósea, tórax, analítica, proteinuria en orina de 24h con resultados negativos en todas las pruebas. También se realizó una tomografía computarizada (TC) mandibular en la que se apreciaba desaparición de alveolos en rama horizontal derecha de la mandíbula, observándose un área lítica de aproximadamente  $3 \times 1,8$  cm, de contornos bien definidos y discreta insuflación del hueso. En el contenido de esta lesión lítica se veían abundantes imágenes cálcicas. Desde el punto de vista



**Figura 2** Radiografía mandibular de la paciente. (M. Martínez Morentin, J.M. Echeveste).

radiológico, dichas imágenes eran indicativas de destrucción ósea por necrosis o infección.

Asimismo, en rama horizontal izquierda, existía otra imagen lítica con desaparición de la cavidad alveolar, de las mismas características que la del lado derecho pero menos desarrollada y expansiva.

Se pautó tratamiento médico con amoxicilina-ácido clavulánico 2.000/125 mg cada 12h durante 10 días y posteriormente fue derivada a cirugía maxilofacial para valoración. Ante los hallazgos radiológicos y dada la alta sospecha clínica de que el cuadro fuera secundario a bifosfonatos, éstos se suspendieron de forma inmediata, sin sustituirlos por ningún otro fármaco de la misma familia<sup>3</sup>.

En dicho servicio se le practicó una biopsia incisional intraoral de la lesión, cuya anatomía patológica puso de manifiesto presencia de material necrótico, acompañado de intenso infiltrado inflamatorio de características agudas, así como fragmentos de aspecto cálcico, compatibles con el cuadro de ONM que se sospechaba. No se encontraron signos histológicos de malignidad.

La paciente evolucionó favorablemente, dándosele el alta hospitalaria con el mismo tratamiento antibiótico que ya tomaba. El cuadro infeccioso finalmente se resolvió con antibioterapia oral y desbridamiento quirúrgico, sin que precisara colocación de prótesis mandibular metálica.

## Discusión

La incidencia de ONM por bifosfonatos orales se estima que está alrededor del 0,01-0,04%<sup>4</sup>, siendo bastante superior para los pacientes tratados con bifosfonatos intravenosos (i.v.). Sin embargo, dado el altísimo número de pacientes que consumen bifosfonatos orales para el tratamiento y prevención de la osteoporosis, es esperable que todos los médicos acabemos encontrando algún caso a lo largo de nuestra carrera.

Fundamentalmente, la etiopatogenia de la ONM se puede definir a partir de los 4 factores de riesgo más importantes para desarrollar dicha complicación: 1) radiación; 2) presencia de tejido hipóxico, hipocelular e hipovascular, secundario al potencial antiangiogénico de los bifosfonatos así como a la inhibición del recambio óseo que provocan<sup>5</sup>; 3) trauma quirúrgico; 4) exposición ósea con cicatrización pobre<sup>4</sup> (hace referencia al hecho de que, tras una extracción dentaria, no se suture la herida, sino que se cierre por segunda intención, dejando el alvéolo dentario expuesto a los gérmenes que colonizan la cavidad oral). Todos estos factores hacen que un hueso debilitado tanto por su enfermedad de base, como por el tratamiento con bifosfonatos y el trauma quirúrgico, sea muy susceptible de tener una infección que lo termine necrosando. Se ha hablado últimamente de la alteración de sistema monocito-macrófago en la médula ósea y del efecto citotóxico directo de los bifosfonatos sobre el tejido óseo, mediante inducción de muerte celular en los osteocitos<sup>2</sup>, sin que se haya conseguido llegar a establecer claramente el mecanismo fisiopatogénico.

El riesgo de dicha complicación parece aumentar cuando la duración del tratamiento supera los 3 años y la mayoría de los casos descritos han presentado una extracción dentaria previa con exposición ósea y cierre por segunda intención<sup>3</sup>. Además, la coexistencia de otros factores, como

el uso de corticoides, diabetes, edad avanzada, tabaquismo activo o el consumo excesivo de alcohol, aumentan el riesgo y la progresión de la enfermedad<sup>5</sup>. El 60% de los casos han sido descritos en mujeres<sup>1</sup>. Esta complicación no aparece en otras localizaciones debido a que es infrecuente que en otro tipo de cirugías que afecten hueso se realice cierre por segunda intención.

Para la definición de caso deben cumplirse los siguientes criterios<sup>3</sup>: 1) presencia de lesiones ulceradas en maxilar superior y/o mandíbula con exposición ósea durante más de 8 semanas; 2) uso de bifosfonatos, y 3) ausencia de radiación en territorio maxilofacial.

El tratamiento se realiza con enjuagues bucales con clorexidina al 0,12%, amoxicilina-ácido clavulánico como antibiótico de primera elección, en ocasiones asociado a metronidazol<sup>4</sup> por la presencia de anaerobios, así como con quinolonas, metronidazol, doxiciclina, clindamicina o eritromicina a las dosis habituales en alérgicos a penicilina<sup>6</sup>. Se recomienda la realización de cultivos de forma sistemática<sup>4</sup>. Asimismo, en estadios avanzados son de utilidad el desbridamiento y resección de la zona afectada, asociada al tratamiento antibiótico, aunque en ocasiones puede ser difícil encontrar márgenes sanos, dado el efecto antiangiogénico de los bifosfonatos y su distribución homogénea por toda la mandíbula<sup>7</sup>.

El documento de consenso de la SECOM (Sociedad Española de Cirugía Oral y Maxilofacial) de mayo de 2008 recomienda que a los pacientes se les realice una evaluación dental antes de iniciar el tratamiento con bifosfonatos, de forma que si precisan alguna extracción, se realice antes de instaurar el tratamiento. Además, se recomienda que aquellos pacientes que hayan tomado bifosfonatos durante más de 3 años, o tengan factores de riesgo predisponentes, suspendan el fármaco 3 meses antes de recibir cirugía oral, si es clínicamente posible. Asimismo, se recomienda que en aquellas intervenciones en las que pueda haber exposición ósea, se realice sutura, estando contraindicado el cierre por segunda intención<sup>3</sup>.

Dichas recomendaciones deberían ser tenidas en cuenta por los médicos de atención primaria y ponerlas a

disposición de los pacientes para evitar esta complicación en la medida de lo posible. También es nuestra labor insistir a este grupo de pacientes en el mantenimiento de una correcta higiene bucal y en el abandono de hábitos como el tabaquismo y el consumo de alcohol<sup>8</sup>.

## Bibliografía

1. Filleul O, Crompton E, Saussez S. Bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw: a review of 2,400 patient cases. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2010;136:1117-24.
2. Perrota I, Cristofaro MG, Amantea M, Russo E, De Fazio S, Zuccalá V, et al. Jaw osteonecrosis in patients treated with bisphosphonates: an ultrastructural study. *Ultrastruct Pathol.* 2010;34:207-13.
3. Junquera LM. Comisión científica de la SECOM: Acero J, Burgueño M, de Vicente JC, Martín-Granizo R, Santamaría J, Infante P, et al. Diagnóstico, prevención y tratamiento de la osteonecrosis de los maxilares por bifosfonatos. Recomendaciones de la Sociedad Española de Cirugía Oral y Maxilofacial (SECOM) 2009.
4. Task force on Bisphosphonate-Related osteonecrosis of the Jaws. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons Position Paper on Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw-2009 Update.
5. Jaimes M, Oliveira GR, Olate S, Albergaria Barbosa JR de. Bifosfonatos asociado a osteonecrosis de los maxilares. Revisión de la literatura. *Avances en Odontostomatología.* 2008;24: 219-26.
6. Jaimes M, Chaves Netto HDM, Olate S, Chaves MMG, Barbosa AJR. Bifosfonatos y osteonecrosis de los maxilares. Consideraciones sobre su tratamiento. *Int J Morphol.* 2008;26: 681-8.
7. Bamias A, Kastiris 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;23:8580-7.
8. Bocanegra-Pérez S, Vicente-Barrero M, Sosa-Henríquez M, Gebauer Blanco A, Knezevic M, Castellano-Navarro JM. Osteonecrosis maxilar secundaria al uso de bisfosfonatos por vía oral. Exposición de tres casos clínicos relacionados con alendronato. *Rev Méd Chile.* 2009;137:275-9.