



**CONOCIMIENTO Y MANEJO DE MÉDICOS VENEZOLANOS SOBRE
COMPLICACIONES INDUCIDAS POR BIFOSFONATOS EN EL COMPLEJO
MAXILAR MANDÍBULA. ESTUDIO TRANSVERSAL.**

**Jeaneth López-Labady¹, Yuli Moret de González, Carlos Alzaibar¹, Enid King¹, Sasha
Abdul Hadi¹, Miguel De Cámara¹**

**1. Cátedra de Anatomía Patológica, Facultad de Odontología, Universidad Central de
Venezuela, Caracas Venezuela.**

Correspondencia: Jeaneth López Labady. Cátedra de Anatomía Patológica, Facultad de
Odontología, Universidad Central de Venezuela. Teléfono: 0212 6053762.

Email: Jeanethlopez2306@hotmail.com

RESUMEN

Los bifosfonatos son compuestos utilizados en la prevención y tratamiento de patologías óseas resortivas. Son prescritos principalmente por profesionales de la medicina, principalmente las especialidades de ginecología, traumatología, oncología y endocrinología. Se propuso Determinar el manejo del área médica en relación a las complicaciones ocasionadas por los bifosfonatos en el complejo maxilomandibular. Se realizó un cuestionario el cual fue aplicado a una población de 71 profesionales de la medicina en las áreas de ginecología, traumatología, oncología y endocrinología que prescriben distintos tipos de bifosfonatos, entre los meses de octubre 2011 y julio 2012. La mayor parte de los profesionales encuestados prescriben bifosfonatos basándose en la desintometría ósea como principal criterio diagnóstico, siendo el

Recibido: 23-08-2014

Aprobado: 5-10-2014



alendronato e ibandronato los más comúnmente prescritos. El 77% de los profesionales que prescriben bifosfonatos no refieren al paciente al odontólogo para recibir una evaluación antes de comenzar el tratamiento. En caso de presentarse algún signo indicativo de osteoquimionecrosis el 77% de los médicos suspendería el tratamiento y sólo 7% consideraría seguir la conducta propuesta por el odontólogo. De los profesionales encuestados, el 17% ha observado esta complicación de los maxilares en su práctica profesional. Existe poca comunicación entre los profesionales de la odontología y los médicos venezolanos al momento de prescribir este fármaco, resultando frecuentemente en complicaciones del complejo maxilomandibular. Se sugiere la interrelación de las distintas áreas de la salud para así reducir complicaciones durante el tratamiento y asegurar el bienestar del paciente.

PALABRAS CLAVES: Bifosfonatos, Osteoquimionecrosis, Complejo Maxilar Mandíbula.

**KNOWLEDGE AND MANAGEMENT OF VENEZUELA ON MEDICAL
COMPLICATIONS IN INDUCED BISPHOSPHONATES MAXILLA-JAW COMPLEX.
CROSS-SECTIONAL STUDY.**

ABSTRACT

Biphosphonates are compounds used in prevention and treatment of bone resorption pathologies. They are mainly prescribed by doctors in the field of gynecology, traumatology, oncology and endocrinology. Determine the medical area management in relation to complications caused by biphosphonates in the maxilomadibular complex. A survey was made to a population of 71 medical professionals in the areas of gynecology, traumatology, oncology and endocrinology who prescribed different types of biphosphonates between October 2011 and July 2012. As a result, most of the professionals surveyed prescribe biphosphonates using bone densitometry as the main diagnosis criteria, being alendronate and ibandronate the most commonly prescribed

Recibido: 23-08-2014

Aprobado: 5-10-2014



BFF. 77% of the ones who prescribe BFF don't refer the patient to the dentist to get an evaluation before starting the biphosphonates therapy. In case of finding evidence of osteonecrosis 77% of the surveyed would suspend the treatment and only 7% would consider following the dentist's guidance. Only 17% of the doctors have seen a case of osteonecrosis of the jaw in their practice. There's a lack of communication between Venezuelan dentists and doctors when prescribing BFF, resulting in complications affecting the maxilo-mandibular complex. We strongly suggest creating stronger bonds between the different professions involving patient's health in order to reduce complications during treatment and ensure the patient's wellbeing.

KEY WORDS: Bisphosphonates, Osteochemonecrosis of the jaw, Maxilo-Mandibular Complex.

INTRODUCCIÓN

Los Bifosfonatos (BFF) son compuestos sintéticos análogos a la molécula de pirofosfato. La presencia de un doble grupo fosfórico le confiere resistencia a la hidrólisis enzimática de la pirofosfatasa, permitiéndole una rápida y eficiente unión a la superficie mineral ósea para así inhibir la actividad osteoclástica, disminuir la resorción y formación de hueso y a la vez incrementar la apoptosis osteoclástica

y evitarla para los osteoblastos y osteocitos (1,2,3,4).

Estos fármacos son utilizados en la prevención y tratamiento de patologías óseas de tipo resortivas, muy especialmente la osteoporosis, osteopenia y enfermedades neoplásicas como el carcinoma de mama (1,5). A pesar de los diversos beneficios que la terapia con BFF puede ofrecer a los pacientes, existen efectos adversos que varían según la vía de administración y la duración del tratamiento (3,6) y en este

Recibido: 23-08-2014

Aprobado: 5-10-2014



sentido todos los profesionales involucrados en la prescripción de este medicamento deben tener un amplio conocimiento sobre sus efectos secundarios, de manera que al momento de aparecer alguno de ellos el paciente pueda ser referido al especialista indicado para tratar el área afectada.

Los efectos adversos varían de acuerdo a su vía de administración, así por ejemplo los que se administran por vía oral suelen generar erosión y úlceras gástricas, esofagitis y estenosis esofágicas, estas complicaciones se asocian a la capacidad antiangiogénica del fármaco y tienen mayor probabilidad de ocurrir debido a que los tratamientos por esta vía usualmente son de larga data. Los que se administran por vía intravenosa pueden producir fiebre, síntomas gripales, reacciones en la zona de administración y alteraciones renales (3,6,7). En los últimos años diferentes reportes y estudios han demostrado que el uso mayor de tres años de BFF, tanto los orales como

los intravenosos, pueden generar otros efectos adversos como fracturas atípicas, dolor músculo-esquelético y osteoquimionerosis de los maxilares (OQMN) (6,8,9,10).

Wang y cols., (11) y Marx y cols., (12). fueron los primeros en reportar en el año 2003 casos clínicos de OQNM relacionada a terapia con BFF. Se entiende por OQNM la exposición ósea maxilar o mandibular con la presencia de hueso necrótico que persiste durante más de 8 semanas en ausencia de radiación previa y/o metástasis (8,13,14).

Radiográficamente, las lesiones de OQNM en su estado inicial guardan características similares con otras patologías óseas como la periodontitis crónica del adulto por lo cual no es fácil de distinguir inicialmente, sin embargo algunos indicios como ensanchamiento del ligamento periodontal pueden observarse. En etapas avanzadas la lesión se muestra como una imagen radiolúcida poco definida que puede estar

Recibido: 23-08-2014

Aprobado: 5-10-2014



asociada a áreas radiopacas compatibles con secuestros óseos (6).

En referencia a la sintomatología y características clínicas, el paciente inicialmente siente molestias alrededor de un diente o simplemente una ulceración en la mucosa con diferentes niveles de dolor e inflamación, a medida que avanza la afección pueden observarse áreas de exposición ósea que tienen un color blanquecino o amarillento, de consistencia dura, superficie rugosa e irregular, que pueden estar acompañadas de fístulas intra o extraorales. Esta exposición ósea usualmente tiene un diámetro de 0,5 a 2 cm y es común observarlas en distintas zonas (6,9,14). La mandíbula es afectada con mayor frecuencia muy especialmente el área de los molares (14).

Histológicamente, la OQNM se asemeja a lo que se observa en la necrosis ósea, con la diferencia de que en la OQNM se encuentran áreas alternadas de necrosis con hueso vital (6).

Recibido: 23-08-2014

Aprobado: 5-10-2014

La literatura señala la existencia de ciertos tipos de BFF que aumentan el riesgo de desarrollar OQNM como el zolendronato, pamidronato, alendronato, risedronato y el ibandronato (9,15,16,17). Otros factores que se asocian al establecimiento de esta patología son algunos procedimientos odontológicos como exodoncias, tratamientos periodontales y cirugía dentoalveolar e implantológica (4,6,18).

El manejo terapéutico de la OQNM es complicado, existen diferentes opciones descritas en la literatura pero no se ha logrado estandarizar el tratamiento, por tanto la terapia dependerá de cada caso en lo particular. La prevención es importante, por esta razón al paciente se le deberá realizar un estudio clínico y radiográfico previo al inicio de la terapia con BFF y durante el tratamiento deberá estar en constante evaluación odontológica (4,6).

El objetivo del presente trabajo fue determinar el conocimiento y manejo de los

especialistas médicos que prescriben BFF en función de los efectos adversos que induce sobre el complejo maxilar mandíbula.

METODOLOGIA

Población. Se realizó un estudio de tipo descriptivo. Fueron incluidos en este estudio 71 médicos especialistas los cuales fueron informados previamente sobre la naturaleza de la investigación. La población estudiada estuvo conformada de la siguiente manera: 31 ginecólogos, 17 traumatólogos, 14 oncólogos y 9 endocrinos. Fueron seleccionados al azar y dentro de su práctica profesional indicaban diferentes tipos de BFF.

Instrumento aplicado. Después de informar a los profesionales sobre las características del estudio, se les aplicó un cuestionario (encuesta) que fue validado por tres expertos en el área y el cual constaba de siete preguntas dirigidas a conocer el criterio diagnóstico para prescribir el medicamento, frecuencia de la indicación y

consideraciones previas al tratamiento. También se incluyeron preguntas relacionadas al desarrollo de osteoquimionecrosis del complejo máxilo-mandibular como consecuencia del tratamiento y conducta frente a estos casos.

Análisis estadístico. Los datos obtenidos fueron analizados mediante estadística descriptiva.

RESULTADOS

El 88% de los médicos especialistas encuestados prescriben BFF en su consulta. Todos los endocrinos y ginecólogos encuestados prescriben este fármaco a sus pacientes, seguido por los oncólogos en un 61% de los entrevistados y los traumatólogos con el 56%.

El criterio más usado para prescribir este medicamento es la densitometría ósea (62%), mientras que el 26% de los encuestados se basa en ella aunado a la anamnesis para decidir su indicación.

Recibido: 23-08-2014

Aprobado: 5-10-2014



El ibandronato es el BFF más prescrito por los especialistas en un 39% de los casos. El alendronato también es indicado por todas las especialidades con significativa frecuencia (32%), seguido por el ácido zoledrónico en un 11% de los encuestados.

El 77% de los profesionales entrevistados no considera la evaluación odontológica previa al inicio de terapia con BFF. Son los endocrinólogos (57%) los especialistas que más refieren al paciente al odontólogo para evaluación previo inicio del tratamiento, seguido por los oncólogos (45%), ginecólogos (17%) y los traumatólogos (2%). La tendencia independientemente de la especialidad es hacer la referencia de 1 a 2 meses previo al inicio de la terapia.

Sólo el 14% de los profesionales entrevistados refirió haber tenido casos de pacientes bajo terapia de BFF con efectos secundarios tipo OQNM (2 ginecólogos, 4 oncólogos). En referencia a su conducta frente a casos como estos, el 53% suspende el tratamiento, el 33% se inclina por

establecer un equipo multidisciplinario para brindar atención al paciente, un 7% considera otras alternativas terapéuticas y otro 7% sigue las indicaciones del Odontólogo.

DISCUSIÓN

Los BFF son fármacos que se indican como terapia de una amplia diversidad de patologías como la osteoporosis, enfermedad de Paget, hipercalcemia malignante y metástasis óseas de enfermedades tumorales malignas entre otras. Son muchos los efectos secundarios que pueden inducir este tipo de medicamentos y desde hace varios años son cada vez más los casos reportados en la literatura de OQNM y el riesgo aumenta de forma considerable frente a terapias de tipo intravenosas u orales de larga data o cuando no se toman en cuenta las condiciones odontológicas del paciente previo al inicio del tratamiento y se presenta la necesidad de realizar procedimientos como exodoncias,

Recibido: 23-08-2014

Aprobado: 5-10-2014



cirugías endodónticas, de implantes o periodontales entre otras (19).

Nuestro estudio muestra cómo la densitometría ósea es el principal método diagnóstico en el cual se basan la mayoría de los especialistas para la prescripción de BFF. Al considerar que la prevalencia global de osteoporosis es del 26% en mujeres mayores de 50 años (20), bien se explica el por qué es un estudio que se indica con elevada frecuencia. Existen diferentes estudios que muestran como diferentes especialidades de la medicina indican de rutina esta prueba, así por ejemplo Soto y cols., en 2008 (21) observaron cómo 32.8% de las densitometrías se hacen bajo referencia de ginecólogos, 10,6% por traumatólogos y 4.1% por endocrinólogos y en su mayoría son realizados a mujeres mayores de 40 años que acuden a consulta para realizar despistaje de osteoporosis y osteopenia.

Estudios con importante número de casos de OQNM como el de Bagán en 2007, que

Recibido: 23-08-2014

Aprobado: 5-10-2014

incluye 340 pacientes con esta patología muestra que son más afectadas las mujeres (47,9%) con un promedio de edad de 65,5 años lo cual guarda relación con la edad en que este género suele desarrollar osteoporosis y el médico tratante decide indicar terapia con BFF (22).

El ibandronato es el tipo de BFF mayormente indicado por los especialistas, esto probablemente se relacione al hecho de que a través de estudios animales se ha comprobado que el ácido ibandrónico tiene una mayor potencia que el etidronato, pamidronato, alendronato y risedronato en la inhibición de la resorción ósea (23). El alendronato fue el segundo tipo más prescrito, siendo de los que representa mayor riesgo de inducir OQNM, así fue observado por Ruggiero y cols., (24) donde después de llevar seguimiento a 63 pacientes bajo terapia con distintos tipos de este fármaco, 7 desarrollaron osteonecrosis de los maxilares y 6 de ellos estaban siendo tratados con alendronato. Resultados como



estos sugieren que el clínico al momento de prescribir ibandronato y alendronato debe ser aún más cuidadoso de asegurarse de la completa salud bucal del paciente y así prevenir el desarrollo de una OQNM en el futuro.

La Asociación Americana de Cirugía Oral y Maxilofacial recomienda que aquellos pacientes bajo terapia con BFF que requieran algún tipo de procedimiento odontológico quirúrgico o invasivo, les sea suspendido el tratamiento 3 meses antes de realizar la intervención, a fines de prevenir el desarrollo de una OQNM. Nuestros profesionales de las distintas especialidades médicas que conocen la necesidad de la suspensión de la terapia antes de atención odontológica invasiva lo hacen entre 1 y 2 meses, lo que representa un riesgo aumentado a desarrollar OQNM. Aún cuando en el estudio de Llorente y cols. (25), en España, hubo menor disposición de los profesionales médicos a participar en la encuesta, observaron que el 77% conocía

sobre el protocolo de suspensión 3 meses antes.

En la actualidad ya existen datos publicados que demuestran que la aplicación de las medidas preventivas odontológicas adecuadas antes de instaurar el tratamiento con BFF por vía oral de manera prolongada o por vía intravenosa para pacientes con tumores sólidos con metástasis óseas, se acompañan de una reducción del 75% en la incidencia de OQNM (4,5). Esta evidencia sirve para apoyar la relevancia de la aplicación de medidas profilácticas en estos pacientes, así como la trascendente colaboración que debe establecerse entre los diferentes especialistas para promover y alcanzar la salud bucal.

La atención odontológica dirigida a estos pacientes debe incluir un examen clínico minucioso con la finalidad de detectar focos de infecciones, presentes o potenciales y eliminarlos antes de iniciar el tratamiento. Los dientes que por patologías generen dudas de que puedan ser mantenidos

Recibido: 23-08-2014

Aprobado: 5-10-2014



posteriormente, deben ser extraídos antes del inicio del tratamiento con bifosfonatos. Los torus de tamaño pequeño no requieren ser eliminados, sin embargo si está indicada en los que sean multilobulados, posean un tamaño grande o estén cubiertos por una delgada mucosa y se debe planificar un mes antes de comenzar el tratamiento ya que la fragilidad de la mucosa ante traumas pequeños puede dar lugar a exposición ósea (26, 27).

Se recomienda establecer un programa de vigilancia y seguimiento continuo cada 4 meses, basado en el control de placa y medidas higiénicas estrictas²⁸.

CONCLUSIONES

Los médicos ginecólogos, traumatólogos, oncólogos y endocrinos prescriben BFF frecuentemente para el tratamiento de diversas patologías; siendo la densitometría ósea el estudio diagnóstico en el que principalmente se basan para establecer el tratamiento con BFF.

Recibido: 23-08-2014

Aprobado: 5-10-2014

Los BFF más prescritos son el ibandronato y el alendronato, siendo estos del grupo de los aminobifosfonatos que representan un mayor riesgo de producir OQNM.

Existe la tendencia entre los médicos especialistas a no referir al paciente para una evaluación odontológica previa al inicio de la terapia con BFF. Los profesionales que indican la evaluación bucal lo hacen entre 1 y 2 meses antes de la prescripción. La mayoría de los encuestados consideran la suspensión terapéutica en caso de OQNM.

REFERENCIAS

1. Khosravi P, Díaz V. Bifosfonatos en oncología. Ann Med Interna. 2005; 22 (11): 544-547.
2. Contreras F, Fouillieux C, Bolívar A, Jiménez S, Rodríguez S, García M, Montero E, Cabrera J, Suárez N, Velasco M. Osteoporosis: Factores de Riesgo, Prevención y Tratamiento. AVFT. 2001; 20(1): 27-37

3. Casal C, Someso E, Rey E, Álvarez A, Fariña J. Osteonecrosis mandibular: Un problema importante poco conocido de la terapia con bifosfonatos. Cad Aten Primaria. 2011; 18: 20-23
4. Jaimes M, Duque H, Olate J, Miranda M, Albergaria J. Bifosfonatos y Osteonecrosis de los Maxilares. Consideraciones Sobre su Tratamiento. Int J Morphol. 2008; 26(3):681-688.
5. Masip E, Herrero M, Berini L, Gay 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.
6. López P, Infante P, Gutiérrez J. Bifosfonatos y patología oral. SECIB. 2008; 4:1-14.
7. Adrover M, Juste J, Tuset M, Codina C, Ribas J. Revisión clínica de la utilización de los bifosfonatos. Farm Hosp. 2000; 24(2):74-82.
8. Villoria C. Efectos de bisfosfonatos sobre el hueso y su repercusión sobre el movimiento ortodóncico. Revisión de la literatura. Acta Odontol Venez. 2004; 42(1): 49-51.
9. Gómez R, Martínez M, Olmos J. Osteoquimionecrosis de los maxilares por tratamientos con bisfosfonatos. Med Oral Patol Oral Cir Bucal. 2008; 13 (3): 175-182.
10. Baillargeon J, Kuo Y, Lin Y, Wilkinson GS, Goodwin J. Osteonecrosis of the jaw in older osteoporosis patients treated with intravenous bisphosphonates. Ann. Pharmacother. 2011; 45(10): 1199-1206.
11. Wang J, Goodger N, Pogrel M. Osteonecrosis of the jaws associated with cancer chemotherapy. J Oral Maxillofac Surg. 2003; 67:1104-1107.

Recibido: 23-08-2014

Aprobado: 5-10-2014

12. Marx R. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. *J Oral Maxillofac Surg.* 2003; 61: 1115-1117.
13. Sosa M, Gómez de Tejada M, Bagán J, Díaz M, Díez A, Jódar E, Junquera L, del Pino J, Vicente M. Osteonecrosis de los maxilares: Documento de consenso. *Rev Osteoporos Metab Miner.* 2009; 1(1): 41-51.
14. Bagán S, Margaix M, Sarrion G, Marzal C, Rangil J. Cuadro Clínico y diagnóstico de la osteonecrosis de los maxilares inducida por bifosfonato. *Libros de medicina oral* 2008, Disponible en: <http://www.medicinaoral.com/libros/bifosfonatos/capitulo.pdf> [consulta : 11 julio 2012]
15. Ribas-Deix O, Sanz-Gallén P, Nogué S. Osteonecrosis de la mandíbula asociada al tratamiento oral con ibandronato. *Anales Sis San Navarra.* 2011; 34 (3): 489-491.
16. Nase J, Suzuki J. Osteonecrosis of the jaw and oral bisphosphonate treatment. *J Am Dent Assoc.* 2006; 137: 1115-1119.
17. Malden N, Pai A. Oral bisphosphonate associated osteonecrosis of the jaws: three case reports. *Br Dent J.* 2007; 203: 93-97.
18. Barasch A, Cunha-Cruz J, Curro F, Hujoel P, Sung A, Vena D, Voinea-Griffin A, Beadnell S, Craig R, DeRouen T, Desaranayake A, Gilbert A, Gilbert G, Goldberg K, Hauley R, Hashimoto M, Holmes J, Latzke B, Leroux B, Lindblad A, Richman J, Safford M, Ship J, Thompson V, Williams O, Yin W. Risk factors for osteonecrosis of the jaws: a case-control study from the CONDOR dental PBRN. *J Dent Res.* 2011; 90(4): 439-44.

Recibido: 23-08-2014

Aprobado: 5-10-2014

19. Fernández N, Fresco R, Aguirre J. Bisfosfonatos y Patología Oral I: Aspectos generales y preventivos. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2006; 11 (5): 396-400.
20. Díaz-Curiel M, García J, Carrasco J, Honorato J, Pérez-Cano R, Rapado A, Álvarez C. Prevalencia de osteoporosis determinada por densitometría en población femenina española. *Med Clin*. 2001; 116 (3): 86-88.
21. Soto E, Ruíz J, Barreira E. La densitometría en las especialidades médicas. *Rev Metab Oseo Min*. 2008; 6(3):531-35.
22. Bagán J, Blade J, Cozar J, Constela M, García R, Gómez F, Lahuerta J, Lluch A, Massuti B, Morote J, San Miguel J, Solsona E. Recommendations for the prevention, diagnosis, and treatment of osteonecrosis of the jaw (ONJ) in cancer patients treated with bisphosphonates. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2007; 12(4):336-340.
23. Dooley M, Balfour J. Ibandronate. *Drugs*. 1999; 57(1):101-110.
24. Ruggiero S, Mehrotra B, Rosenberg T, Engroff S. Osteonecrosis of the jaws associated with the use of bisphosphonates: a review of 63 cases. *J Oral Maxillofac Surg*. 2004; 62: 527-34.
25. Ruggiero S, Dodson T, Landesberg R, Mehrotra B. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons Position Paper on Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws—2009 Update. *J Oral Maxillofac Surg*. 2009; 67: 2-12.
26. Marx R, Sawatari Y, Fortin M, Broumand V. Bisphosphonate-Induced Exposed Bone (Osteonecrosis/Osteopetrosis) of the Jaws: Risk Factors, Recognition, Prevention, and Treatment. *J Oral*

Recibido: 23-08-2014

Aprobado: 5-10-2014



Maxillofac Surg. 2005; 63: 1567–1575.

27. Godinho M, Barbosac F, Andradea F, Cuzzi T, Ramos-e-Silva, M. Torus Palatinus Osteonecrosis Related to Bisphosphonate: A Case Report. Case Rep Dermatol. 2013; 5: 120–125.
28. Ponte N, Estefania R, Aguirre J. Bisfosfonatos y Patología Oral I: Aspectos generales y preventivos. Med Oral Patol Oral Cir Bucal. 2006; 11(5): 396-400.