

¿Es la enfermedad periodontal un factor de riesgo de quimio-osteonecrosis maxilar asociada a bisfosfonatos?

Is periodontal disease a risk factor of maxillary chemical osteonecrosis associated with bisphosphonates?

Elena Beatriz Bermúdez Bejarano¹, Miriam Bermúdez Bejarano², Daniel Torres Lagares³
José Luis Gutiérrez Pérez⁴

¹Premio Ciudad de Málaga del Colegio Oficial de Dentistas de Málaga, convocatoria 2013, otorgado por la Real Academia de Medicina y Cirugía de Andalucía Oriental.

Licenciada en Odontología. Universidad Europea de Madrid.

²Grado en Medicina. Universidad de Málaga.

³Director del Master Propio en Cirugía Bucal. Facultad de Odontología. Universidad de Sevilla.

⁴Director del Master Propio en Cirugía Bucal. Facultad de Odontología. Universidad de Sevilla.

Resumen

Objetivo: La enfermedad periodontal constituye una de las patologías más comunes a nivel oral. Su componente infeccioso e inflamatorio ha sido propuesto como factor de riesgo en la aparición de quimio-osteonecrosis maxilar inducida por bisfosfonatos. El objetivo de esta revisión bibliográfica es revisar los resultados obtenidos en la literatura en cuanto a esta controvertida relación.

Material y Métodos: Siguiendo los ítems de las guías PRISMA del año 2010, se realizó una revisión bibliográfica en Pubmed de los artículos publicados en los últimos diez años.

Resultados: La búsqueda inicial en Pubmed devolvió 194 resultados. Tras la verificación manual se añadieron 30 más. Tras la aplicación de los criterios de inclusión y exclusión se estudiaron en profundidad un total de 12 artículos (7 a favor de la hipótesis de considerar la enfermedad periodontal como un factor de riesgo de aparición de osteonecrosis maxilar y 5 en contra).

Conclusiones: Existe controversia en la literatura en considerar la enfermedad periodontal como factor de riesgo en la aparición de quimio-osteonecrosis maxilar inducida por bisfosfonatos. Aunque en el consenso de la American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons de 2014 la proponen como un factor local de la misma, la evidencia en que se basa dicha afirmación es aún débil y controvertida.

Abstract

Objective: Periodontal disease is one of the most common oral pathologies. Its infectious and inflammatory component has stimulated it to be proposed as a risk factor for bisphosphonate-induced maxillary chemo-osteonecrosis. But, because there are studies that find association and others do not, the objective of this literature review will be to gather the results obtained in the literature regarding this relationship so controversial.

Materials and Methods: Following the items in the PRISMA guidelines of the year 2010, a bibliographic review was carried out in Pubmed of the last ten years.

Results: The initial search in Pubmed returned 194 results and 30 in the manual verification, following the proposed eligibility criteria a flow chart was made. After applying the inclusion and exclusion criteria, a total of 12 articles were studied in depth (7 in favor of the hypothesis of considering periodontal disease as a risk factor for the appearance of ONJ and 5 against).

Conclusions: There is controversy in the literature to consider periodontal disease as a risk factor for bisphosphonate-induced maxillary chemo-osteonecrosis. Nevertheless, in the consensus of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons of 2014, they propose it as a local factor of the same.

Palabras clave: Enfermedad periodontal; Osteonecrosis maxilar; Factores de riesgo; Bisfosfonatos

Keywords: Periodontal disease, osteonecrosis jaw, risk factors, bisphosphonates

INTRODUCCIÓN

La quimio-osteonecrosis maxilar inducida por bisfosfonatos es una exposición de hueso necrótico de más de ocho semanas de evolución, asociada a bisfosfonatos y con ausencia de radioterapia previa (1). Su etiología es desconocida pero existen factores de riesgo que pueden precipitarla tales como: factores relativos al tipo de bisfosfonatos (tipo, potencia, duración y dosificación), factores locales (acto quirúrgico oral, infección e inflamación oral, mala higiene bucal, traumas por prótesis), factores sistémicos-demográficos (terapia coadyuvantes con corticoides o inmunosupresores, alcohol, tabaco, diabetes, obesidad, hipertensión) y factores genéticos (citocromo P450) (1).

La enfermedad periodontal puede definirse como una infección inducida por un complejo bacteriano caracterizado por una respuesta inflamatoria del huésped a la placa bacteriana y sus productos, causando finalmente la destrucción de los tejidos periodontales (2,3). Por ello, se considera una patología infecciosa e inflamatoria, dos factores de riesgo locales reconocidos de la osteonecrosis maxilar (ONM), lo cual ha impulsado que haya sido propuesta como factor de riesgo de la misma.

En los cortes histológicos del estudio retrospectivo de Barros et al. (4), en 9 de las 17 lesiones de ONM se descubrió la presencia de bacterias periodontopatógenas dispuestas en un biofilm bacteriano. En los ocho cortes histológicos restantes, se observaron *Actinomyces* (4). Sedghizadeh et al. mediante técnica SEM (*Scanning electron microscopy*), encontraron que las especies bacterianas predominantes en la exposición de hueso necrótico correspondían a *Fusobacterium*, *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Selenomonas*, *Treponemas* y *Actinomyces* (5-9).

Hay que tener en cuenta que a este complejo bacteriano debe sumarse el medio oral establecido por la terapia con bisfosfonatos, que crea una disbiosis en la microbiota oral debido a la alteración en los mediadores de la respuesta inmune, por lo que puede provocarse un medioambiente favorecedor a la colonización de oportunistas tales como *Parvimonas*, *Peptostreptococcus*, *Fusobacterium*, *Eubacterium*, *Dialister* y *Gemella*, que fomenten la instauración de exposición de hueso necrótico (10, 11). No obstante, aún se desconoce el papel de los microorganismos en el desarrollo de ONM, ignorando si es primario, donde las bacterias contribuyen al apareamiento de esta enfermedad o secundario, en la que las bacterias colonizan el hueso expuesto necrótico (5, 12, 13)

Si la superficie ósea está afectada por los bisfosfonatos y además sufre ONM, ésta puede incrementar la adhesión bacteriana y promover la perpetuación hacia las profundidades de los tejidos óseos (10, 11).

Existen pocas investigaciones actuales que identifiquen en un modelo animal la enfermedad periodontal como factor de riesgo en el desarrollo de ONM (14-16). En el estudio de Aghaloo et al. se colocaron ligaduras en ratas para recrear un medio compatible con periodontitis, sugiriendo que la enfermedad periodontal y la supresión del remodelado óseo desencadenado por el mecanismo de acción de los bisfosfonatos son factores que propician la exposición de hueso necrótico (15). Aguirre et al. observaron que en ratas tratadas con altas dosis de zolendronato parece exacerbar la respuesta inflamatoria y el daño en los tejidos periodontales induciendo la aparición de las lesiones de osteonecrosis maxilar (16).

En estudios realizados en humanos, bajo terapia con bisfosfonatos intravenosos, se han descrito signos y síntomas clínicos – radiológicos relacionados con la periodontitis, como disminución del soporte alveolar, ensanchamiento del ligamento periodontal y pérdida de dientes (17, 18). Se ha encontrado mayor prevalencia de periodontitis severa en pacientes con ONM comparado con los que no la presentan (18). E incluso, si en pacientes oncológicos en terapia con zolendronato se practican exodoncias en dientes con periodontitis, éstos pueden experimentar una curación del alveolo más retrasada que si se tratase de un diente diagnosticado de caries no restaurable (3).

Sin embargo, hay investigaciones en humanos que no relacionan la enfermedad periodontal con un riesgo de padecer ONM (19), y que no encuentran reducción en el soporte alveolar (20) ni cambios en el índice periodontal CPITN (*Community Periodontal Index of Treatment Needs*) que puedan relacionar una periodontitis incipiente con un posterior desarrollo de exposición de hueso necrótico (21).

Debido a que existe disparidad de criterio en el hecho de relacionar la enfermedad periodontal como factor de riesgo de quimio-osteonecrosis maxilar, el propósito que persigue este artículo es realizar una revisión de la literatura de los estudios efectuados en pacientes humanos sobre esta posible asociación, en los últimos 10 años.

MATERIAL Y MÉTODO

Para elaborar este artículo, se ha seguido los ítems de las guías PRISMA del año 2010, las cuales también se aplican a las revisiones sistemáticas y metaanálisis. Se realizó una revisión bibliográfica en Pubmed de los últimos 10 años con los siguientes términos: “*Osteonecrosis jaw AND periodontal disease*” y “*Osteonecrosis jaw AND periodontal disease risk factor*”. Las búsquedas devolvieron 153 y 41 artículos respectivamente. Los artículos de consideraron adecuados atendiendo a los siguientes criterios:

Criterios de inclusión:

Publicaciones académicas en inglés, tales como ensayos clínicos, serie de casos y casos clínicos de al menos cinco pacientes humanos que padezcan quimio-osteonecrosis maxilar inducida por bisfosfonatos y analicen la enfermedad periodontal como factor de riesgo de la misma.

Criterios de exclusión:

Artículos que no cumplan el criterio de inclusión mencionado anteriormente, artículos no relacionados con el tema a investigar, artículos exentos de abstract o con autor anónimo y publicaciones académicas con menos de cinco pacientes humanos, cartas al editor, opiniones de expertos y tesis doctorales.

La selección se completó con la verificación manual de las citas bibliográficas que aparecieron en los artículos seleccionados, eligiendo las que se adaptaban a los criterios de elegibilidad establecidos.

Las publicaciones aceptadas fueron resumidas y se extrajeron los resultados de ocho parámetros recopilados en las Tablas 1 y 2, que son los siguientes: número de pacientes, tipo y ruta del bisfosfonato, causa de la terapia con bisfosfonatos, número y localización de ONM, factores de riesgo asociados a ONM en el estudio y relación de enfermedad periodontal como factor de riesgo de ONM.

RESULTADOS

La búsqueda inicial en Pubmed devolvió 194 resultados a los que se sumaron 30 artículos más en la verificación manual de las citas bibliográficas recogidas. En la Figura 1 se presenta un diagrama de flujo que indica el proceso aplicado hasta llegar a los 12 artículos seleccionados.

De los 12 artículos seleccionados de la literatura revisada, se han extraído sus principales características, creándose la Tabla 1 que resume los artículos que encuentran datos que apoyan a la enfermedad periodontal como factor de riesgo de ONM y la Tabla 2, que agrupa a los artículos que no encuentran dicha evidencia.

DISCUSIÓN

Para discutir los resultados obtenidos en la revisión de la

Autor/Año/ Tipo de Estudio	Número pacientes	Bisfosfonatos: Tipo y ruta	Causa de la terapia con Bisfosfonatos	ONM: Número y localización	Factores de Riesgo asociados a ONM en el estudio	Enfermedad periodontal como factor de riesgo de ONM
Badros et al 2006 (4) Estudio Retrospectivo	22 pacientes	Pam IV Ac. Zolend IV Pam IV+ Ac. Zolend IV	Mieloma Múltiple	22 ONM Mandíbula: 15 Maxilar: 2 Ambos: 5	Exodoncia Ligamento Periodontal Ninguno	Hallazgos radiológicos cercano a ONM: Ensanchamiento de LPO
Hoff et al 2008 (25) Estudio Retrospectivo	3965 pacientes	Pam IV Ac. Zolend IV Pam IV + Ac. Zolend IV	Ca. Mama Mieloma Múltiple	29 ONM Mandíbula: 20 Maxilar: 9	Exodoncia Enfermedad Periodontal Exóstosis ósea Implantes dentales Trauma por prótesis	Enfermedad periodontal, en un 41 % de los pacientes que tienen ONM, comparados con los que no sufren ONM
Wehran et al 2010 (24) Estudio Prospectivo	40 pacientes	Pam IV Ac. Zolend IV	NR	20 ONM Localización: NR	Solo miden la EP como factor de riesgo de ONM mediante histología, inmuno-histoquímica y PCR	Hallazgos radiológicos cercano a ONM: Línea hipermineralizada alrededor de LPO, esclerosis y osteopetrosis del hueso alveolar y disminución del tejido blando periodontal
Yamazaki et al 2012 (18) Estudio Retrospectivo	126 pacientes	Alen Oral Pam IV Pam IV+ Ac. Zolend IV Ac. Zolend IV	Ca. Próstata Ca. Mama Ca. Riñón Mieloma Múltiple Osteoporosis	5 ONM Localización: NR	Duración, tipo y dosis de BF Esteroides Pobre higiene oral Quimioterapéutico Tabaco o alcohol Exodoncias	Prevalencia de periodontitis severa en un 20 % de los pacientes con ONM, comparado con un 7,4 % los que no la padecen.
Kos et al 2014 (26) Estudio Retrospectivo	81 pacientes	Pam IV Ac. Zolend IV Iban Oral Combinación BF	Mieloma Múltiple Tumores sólidos	29 ONM Localización: NR	Exodoncias Absceso dental Apicectomía Implantes dentales Quistectomía No identificado	La pobre higiene oral, la enfermedad dental o periodontal puede desarrollar ONM
Kos et al 2014 (26) Estudio Retrospectivo	5 pacientes	Ac. Zolend IV Iban IV Denosumab Sunitib Bebacizumab Tensirolimus Everolimus	Ca. Mama Ca. Mama + Ca. Útero Ca. Renal Adenocarcinoma Pulmón Ca. Próstata	5 ONM Mandíbula: 5 Maxilar: 0 Ambos: 0	Enfermedad Periodontal Exodoncia	La infección periodontal y periapical, la movilidad dentaria, fístula y pericoronaritis fueron los síntomas más comúnmente reportados antes de la extracción dental y el desarrollo de la ONM en pacientes con este tipo de terapia
Manfredi 2017 (29) Estudio Retrospectivo	156 pacientes	Ac. Zolend IV	Ca. Mama Ca. Próstata Otros	17 ONM Mandíbula: 9 Maxilar: 6 Ambas: 2	Enfermedad Periodontal Severa Exodoncia Tabaco Prótesis Removible Implantes dentales	La enfermedad periodontal severa y las exodoncias son las únicas variables dentales con asociación significativa de ONM

Tabla 1. Asociación positiva de la enfermedad periodontal como factor de riesgo de ONM.

ABREVIATURAS: Alen: Alendronato, Iban: Ibandronato Pam: Pamidronato, Ac. Zolend: Ac. Zolendrónico, Clod: Clodronato, Rised: Risedronato, BF: Bisfosfonato, IV: Intravenoso, ONM: Osteonecrosis Maxilar, Ca: Cáncer, NR: No Reseñado, EP: Enfermedad Periodontal, LPO: Ligamento Periodontal, CAL: nivel de inserción clínica

literatura, se van a dividir en dos bloques que representan las tablas elaboradas:

Asociación positiva de la enfermedad periodontal como factor de riesgo de ONM

La infección e inflamación son factores de riesgo locales que están implicados en la patogénesis de la osteonecrosis maxilar (1). Ambos están presentes en la enfermedad periodontal, por lo que sería plausible que ésta tenga relación en el desarrollo de ONM (17, 22).

Si al componente infeccioso e inflamatorio se le suma el mecanismo de acción de los bisfosfonatos, en el que destaca la supresión en el remodelado óseo, el efecto modulador y disfuncional del sistema inmune, el deterioro en la angiogénesis y la toxicidad en los tejidos blandos, unido a algún factor de riesgo reconocido de la ONM, podría ser más susceptible la aparición de esta patología (14, 23). Al realizar biopsias de los especímenes del hueso expuesto necrótico, se ha vislumbrado la presencia de complejo bacteriano. Alguna de las especies descubiertas son bacterias periodontopatógenas que forman parte del biofilm bacteriano de las lesiones de ONM (4).

Autor/Año/ Tipo de Estudio	Número pacientes	Bisfosfonatos: Tipo y ruta	Causa de la terapia con Bisfosfonatos	ONM: Número y localización	Factores de Riesgo asociados a ONM en el estudio	Enfermedad periodontal como factor de riesgo de ONM
Carmagnola et al 2008 (20) Estudio Retrospectivo	39 pacientes	Ac. Zolend IV Ac. Zolend IV+Pam IV	Ca. Riñón Ca. Próstata Ca. Mama Ca. Esófago Ca. Tiroides Mieloma Múltiple	20 ONM Localización: NR	Exodoncia Trauma protético Causa espontánea Duración y tipo de BF	No encuentra relación en que la enfermedad periodontal pueda incrementar la aparición de ONM
Estilo et al 2008 (19) Estudio Retrospectivo	310 pacientes	Pam IV Ac. Zolend IV Ac. Zolend IV+ Pam IV	Ca, Próstata Ca. Mama Mieloma Múltiple	28 ONM Mandíbula: 21 Maxilar: 12 Ambos: 2	Osteoartritis Artritis Reumatoide Enf. Hematológica Exodoncia Causa espontánea Exodoncia+ Causa espontánea Duración y tipo de BF Tipo de Cáncer	La pobre higiene oral y la enfermedad periodontal no demuestran tener un alto riesgo en el desarrollo de ONM
Vahtsevanos et al 2009 (21) Estudio Retrospectivo	1621 pacientes	Pam IV Iban Oral Ac. Zolend IV	Ca. Próstata Ca. Mama Mieloma Múltiple	80 ONM Localización: NR	Exodoncia Trauma por prótesis Duración, tipo y dosis de BF	Los datos del CPITN concluyen que la enfermedad periodontal no está relacionada con el apareamiento de ONM
Thumbigere-Math et al 2014 (13) Estudio Prospectivo	25 pacientes	Ac. Zolend IV Pam IV Pam IV+Ac. Zolend IV	Ca. Mama Ca. Próstata Ca. Riñón Ca. Pulmón Mieloma Múltiple	27 ONM Mandíbula: 20 Maxilar: 7	Exodoncia Causa espontánea Implantes dentales Tto. Endodóntico Tto. Conservador	No encuentran asociación entre las medidas periodontales y el padecimiento de ONM
Kimmel et al 2014 (30) Estudio Retrospectivo	50 pacientes	Ac. Zolend IV Pam IV Clod Oral Alend Oral Rised Oral	Ca. Mama Ca. Próstata Ca. Riñón Mieloma Múltiple Osteoporosis	50 ONM Mandíbula: 31 Maxilar: 9 Ambos: 10	Exodoncias Presión en prótesis Causa espontánea Higiene oral	Importancia de un estatus oral saludable y un tratamiento periodontal como medida preventiva en el desarrollo de ONM de forma tardía

Tabla 2. Asociación negativa de la enfermedad periodontal como factor de riesgo de ONM.

ABREVIATURAS: Iban: Ibandronato, Pam: Pamidronato, Clod: Clodronato, Alen: Alendronato, Rised: Risedronato, Ac. Zolend: Ac. Zolendrónico, BF: Bisfosfonato, IV: Intravenoso, ONM: Osteonecrosis Maxilar, Ca: Cáncer, NR: No Reseñado, EP: Enfermedad Periodontal, LPO: Ligamento Periodontal, CAL: nivel de inserción clínica, CPITN: Community Periodontal Index of Treatment Needs

Wehra et al., mediante cortes histológicos, técnicas inmunohistoquímicas y PCR (*Polymerase Chain Reaction*), identificaron la disminución de Mx-1 y RANKL así como el aumento de BMP-2/4, que se traduce en la disminución de las células óseas progenitoras y en el incremento de la diferenciación ósea terminal, pudiendo explicar los hallazgos radiológicos compatibles con esclerosos y osteopetrosis del hueso alveolar, la reducción en la proliferación de los tejidos blandos periodontales e incluso una línea hipermineralizada alrededor de ligamento periodontal (24).

Estos hallazgos radiológicos están de acuerdo con otros estudios de la literatura, en los que algunos autores encuentran ensanchamiento del ligamento periodontal (4) y otros, posteriormente a realizar exodoncia, describen que existe mayor pérdida del hueso alveolar en pacientes con ONM comparadas con los que no la tienen. Otros autores describen una prevalencia de periodontitis severa en un 20% de los pacientes que padecen ONM, comparados con un 7,4 % de los que no la tienen (18).

Hoff et al. encuentran que un 41% de los casos estudiados por ellos tienen periodontitis (25), observando pérdida severa en el CAL (*Clinical Attachment Level*) y disminución en el soporte alveolar. Es por ello que postula la enfermedad periodontal como evento precipitante de la quimio-osteonecrosis maxilar (22, 25).

El estudio retrospectivo de Kos et al, relaciona dos grupos de pacientes oncológicos bajo terapia con bisfosfonatos intravenosos, uno con ONM y otro sin esta patología, en los que examina el índice de hie-

ne oral (OHI), índice de prevalencia de caries (DMFT), índice periodontal (CPITN) y hueso periodontal residual. Se observa que los tres índices tienen tendencia a empeorar en el grupo de ONM y que el porcentaje de bolsas profundas (mayor a 3 mm) fue de un 65,79% en el grupo de ONM, comparado con los que no la tienen, que fue de un 34,82%. Los autores sugieren que existe relación entre una pobre higiene oral y hueso expuesto necrótico, además de que las caries y enfermedad periodontal avanzada presentes en el grupo de ONM, requerirán exodoncia posterior, un factor muy reconocido en el desarrollo de ONM (26).

Estos hallazgos están en consonancia con otros estudios revisados (1, 25), en los que se defienden que la pobre higiene oral favorece el apareamiento de las lesiones de ONM y si se realiza una extracción en estas condiciones, se potenciará la infección bacteriana, retrasando el proceso de curación y cicatrización del alveolo (27). Además, la enfermedad dental inflamatoria y/o infecciosa preexistente puede confundir la relación positiva entre exodoncia y riesgo de ONM (1). Es por ello que adoptando medidas preventivas, tales como fomentar la higiene oral, el buen estado bucodental, reducir las caries y el exquisito mantenimiento en el tratamiento periodontal, se aminorarán las manifestaciones del hueso expuesto necrótico, eliminando así factores de confusión (17).

En los estudios más recientes identificados se estudiaron a cinco pacientes que desarrollaron ONM y tuvieron afectación de los tejidos periodontales antes de las extracciones dentales, por lo que los autores concluyeron que sería necesario dilucidar si la enfermedad periodontal inició la ONM o si los signos clínicos y radiológicos de la afectación de los tejidos periodontales representaban

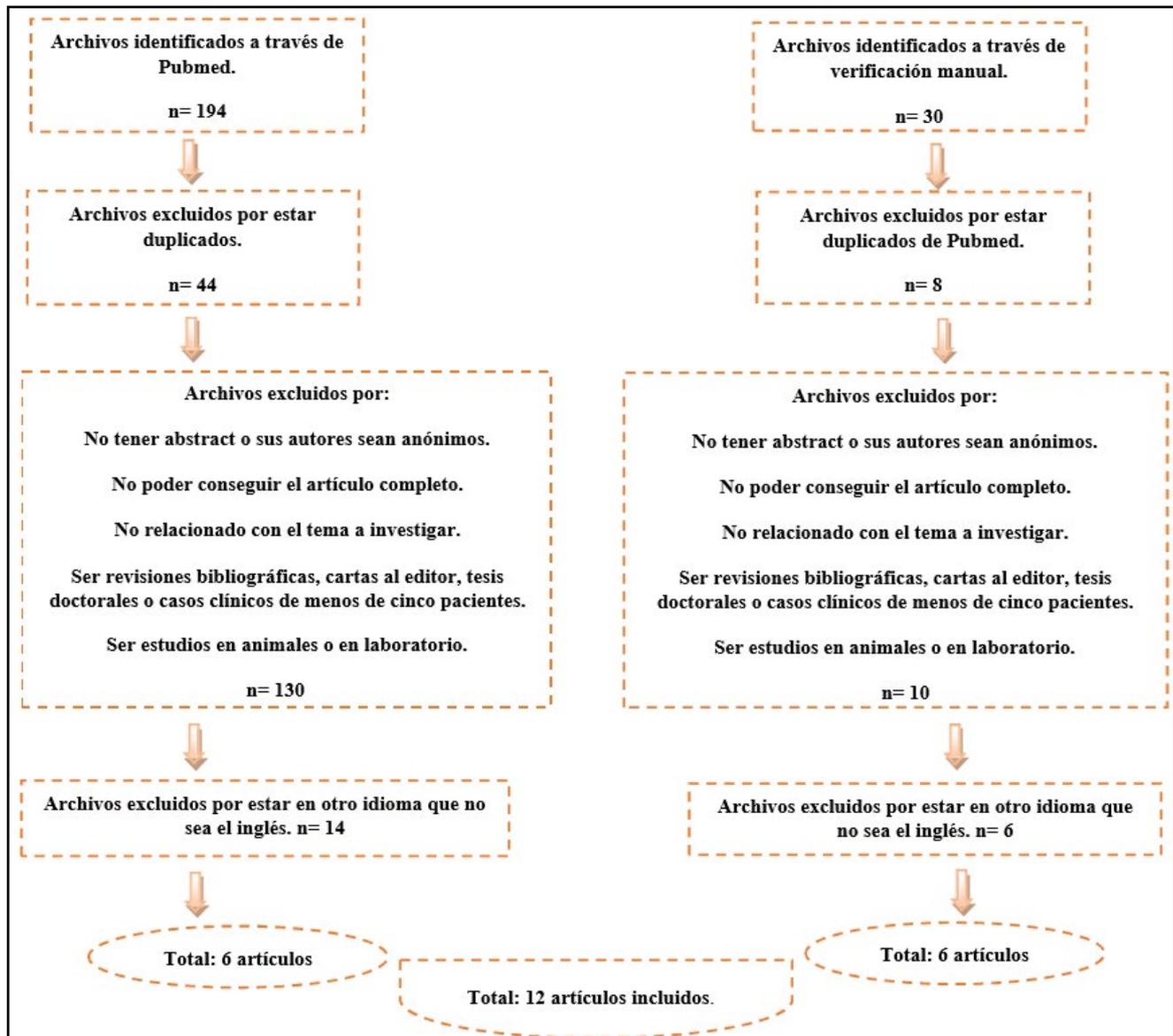


Figura 1. Diagrama de Flujo

la ONM ya establecida (28). En el segundo estudio retrospectivo reciente, los autores señalan que la enfermedad periodontal severa ($p < 0,0025$) y la exodoncia ($p > 0,0001$) fueron las únicas variables dentales que muestran una asociación significativa con la ONM (29).

Asociación negativa de la enfermedad periodontal como factor de riesgo de ONM:

Existen investigaciones que fracasan en identificar a la enfermedad periodontal como factor de riesgo de ONM. El estudio retrospectivo de Carmagnola et al., que examinó ortopantomografías, índice de prevalencia de caries (*Decayed, Missing, Filled Teeth*) y niveles de hueso óseo residual de pacientes oncológicos en terapia con bisfosfonatos intravenosos, contrastando los valores presentados por pacientes con ONM frente a los que no la tienen, no encontrando reducción del soporte óseo alveolar en ninguno de los dos grupos y por tanto ninguna medida que represente una periodontitis activa. Sin embargo, reconoce que una larga exposición a la terapia con bisfosfonatos puede ser un riesgo para ONM (20).

Otro estudio retrospectivo, el de Estilo et al., tampoco demuestra que la pobre higiene oral o la presencia de enfermedad

periodontal sean potenciadoras de la exposición de hueso expuesto necrótico, dado que las osteonecrosis maxilares ocurren en pacientes oncológicos en tratamiento con bisfosfonatos intravenosos que tienen buena higiene oral y carecen de una enfermedad dental o periodontal, por lo que sugieren que no representan un factor de riesgo en el apareamiento de ONM (19). Como evento precipitante, señala la duración en la terapia con bisfosfonatos intravenosos y más estrechamente relacionado con el ácido zolendrónico.

Vahtsevanos et al. revisaron el índice periodontal CPITN (*Community Periodontal Index of Treatment Needs*). Los datos revelan que la periodontitis no se relaciona con un mayor desarrollo de ONM, aunque debe tenerse en cuenta las extracciones dentales, el uso de prótesis y el tratamiento con ácido zolendrónico, como sucesos acelerantes en la exposición de hueso necrótico (21).

Thumbigere-Math et al. analizaron los pacientes oncológicos en tratamiento con bisfosfonatos intravenosos y ONM, examinando mayor pérdida de dientes, pérdida en CAL (*Clinical Attachment Level*) mayor a 3 mm y menor soporte alveolar de pacientes con ONM comparado con los valores de pacientes que no tienen ONM. Los autores no encontraron diferencias entre ambos grupos. En los parámetros periodontales tales como índice gingival (GI), índice de

placa (PI), profundidad al sondaje (PD) y sangrado al sondaje (BOP) tampoco existieron diferencias estadísticamente significativas en los grupos que tienen ONM con respecto a los que no la tienen. Sin embargo, en los grupos de ONM, en ausencia de terapia mecánica periodontal, se prescriben antibióticos y enjuagues orales, pudiendo ser el causante de la mejora de los parámetros clínicos periodontales en este grupo y enmascarar las diferencias entre los mismos en ambos grupos (13).

Otro estudio que demuestra que la enfermedad periodontal no tiene una influencia negativa en ONM es el estudio retrospectivo de Krimmel et al. Los pacientes que tienen periodontitis desarrollan ONM a los 26,3 meses, equiparados con los que no la tienen, que la padecen a los 27,4 meses. Estas diferencias no son estadísticamente significativas. No obstante, el índice de prevalencia de caries DMFT, que es un indicador indirecto del estado oral y dental, muestra que si es mayor a 20, los pacientes desarrollan hueso expuesto necrótico alrededor de los 14,4 meses en comparación con los que su valor es menor a 20, donde los pacientes la sufren alrededor de los 39,7 meses. Se puede concluir que la higiene oral y el estado dental puede tener influencia en la prevención de ONM, luego apostar por un cuidado dental exhaustivo y un tratamiento periodontal con periodicidad podría ser adecuado para que la exposición de hueso necrótico aparezca de una forma tardía (30).

Tras analizar los resultados obtenidos en la literatura, la mayoría de investigaciones están a favor de que la clave en los pacientes en terapia con bisfosfonatos es la prevención, por lo que la instauración de medidas preventivas en el no desarrollo de ONM será el arma fundamental para combatir esta patología. De esta manera, estaría indicado el tratamiento periodontal con un seguimiento de 4-6 meses en pacientes con periodontitis activa, así como fomentar el buen estado oral a través de cuidados dentales. De esta forma se aminorará el riesgo de pérdida de dientes por cualquier enfermedad dental y la posterior exodoncia a realizar por el fracaso dentario, esta última es uno de los factores más reconocidos como desencadenante de ONM (1, 13, 31, 32).

CONCLUSION

Se contempla una gran diversidad y controversia existente en cuanto a la enfermedad periodontal como factor de riesgo de ONM. Son necesarios más estudios con mayor número de pacientes, con un control exhaustivo de los posibles factores de riesgo asociados y con más seguimiento en el tiempo, para dilucidar si la enfermedad periodontal puede considerarse un evento precipitante en el desarrollo de ONM o por el contrario es un agente de confusión de otros factores reconocidos de la misma.

Tras la revisión efectuada, existe controversia en la literatura en considerar a la enfermedad periodontal como factor de riesgo de quimio-osteonecrosis maxilar inducida por bisfosfonatos. En el consenso de la AAOMS de 2014, la proponen como un factor local, caracterizada por ser una enfermedad concomitante oral y tener un componente infeccioso e inflamatorio, dos factores reconocidos en la patogénesis de ONM. No obstante, la base para dicha consideración es bastante débil, a nivel experimental.

BIBLIOGRAFÍA

- Ruggiero, SL; Dodson, TB; Fantasia, J, et al. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons Position Paper on Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw—2014 Update. *J Oral Maxillofac Surg.* 2014; 72(10):1938-56.
- Kirkwood, KL; Cirelli, JA; Rogers, JE et al. Novel host response therapeutic approaches to treat periodontal diseases. *Periodontol* 2000.2007; 43:294-315.
- Kato, GF; Lopes, RN; Jaguar, GC et al. Evaluation of socket healing in patients undergoing bisphosphonate therapy: Experience of a single Institution. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2013; 1; 18 (4):e650-6.
- Badros, A; Weikel, D; Salama, A et al. Osteonecrosis of the jaw in multiple myeloma patients: clinical features and risk factors. *J Clin Oncol.* 2006;24(6):945-52.
- Sedghizadeh, PP; Kumar, SK; Gorur, A et al. Identification of microbial biofilms in osteonecrosis of the jaws secondary to bisphosphonate therapy. *J Oral Maxillofac Surg.* 2008; 66(4):767-75.
- Naik, NH; Russo, TA. Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw: The Role of Actinomyces. *Clin Infect Dis.* 2009; 49 (11): 1729-32.
- Arranz Caso, JA; Flores Ballester, E; Ngo Pombe, S et al. Osteonecrosis maxilar asociada a los bifosfonatos e infección por Actinomyces. *Med Clin.* 2012; 139 (15) 676 – 680.
- Schipmann, S; Metzler, P; Rössle, M et al. Osteopathology associated with bone resorption inhibitors – wich role does Actinomyces play? A presentation of 51 cases with systematic review of the literature. *J Oral Pathol Med.* 2013; 42(8): 587-593.
- Anavi-Lev, K; Anavi, Y; Chaushu, G et al. Bisphosphonate related osteonecrosis of the jaws: clinic – pathological investigation and histomorphometric analysis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2013; 115(5): 660-666.
- Wei, X; Pushalkar, S; Estilo, C et al. Molecular profiling of oral microbiota in jawbone samples of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *Oral Dis.* 2012; 18(6):602 – 12.
- Pushalkar, S; Li, X; Kurago, Z et al. Oral microbiota and host innate immune response in bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *Int J Oral Sci.* 2014.; 6(4):219-26.
- Sedghizadeh, PP; Yooseph, S; Fadros, DW et al. Metagenomic investigation of microbes and viruses in patients with jaw osteonecrosis associated with bisphosphonate therapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2012; 114(6): 764–770.
- Thumbigere-Math V, Michalowicz BS, Hodges JS et al. Periodontal disease as a risk factor for bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *J Periodontol.* 2014; 85(2):226-33.
- Giannobile WV. Host-response therapeutics for periodontal diseases. *J Periodontol.* 2008; 79(8 Suppl):1592-600.
- Aghaloo, TL; Kang, B; Sung, EC et al. Periodontal Disease and Bisphosphonates Induce Osteonecrosis of the Jaws in the Rat. *J Bone Miner Res.* 2011 ; 26(8): 1871– 1882.
- Aguirre, JI; Akhter, MP; Kimmel, DB et al. Oncologic Doses of Zoledronic Acid Induce Osteonecrosis of the Jaw-Like Lesions in Rice Rats (*Oryzomys Palustris*) with Periodontitis. *J Bone Miner Res.* 2012; 27(10): 2130–2143.
- Ficarra, G; Beninati, F. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: an update on clinical, pathological and management aspects. *Head Neck Pathol.* 2007; 1(2):132-40.
- Yamazaki, T; Yamori, M; Ishizaki, T et al. Increased incidence of osteonecrosis of the jaw after tooth extraction in patients treated with bisphosphonates: a cohort study. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2012; 41(11): 1397-1403.
- Estilo CL, Van Poznak CH, Williams T et al. Osteonecrosis of the maxilla and mandible in patients with advanced cancer treated with bisphosphonate therapy. *Oncologist.* 2008, 13 (8):911-920.
- Carmagnola D, Celestino S, Abati S. Dental and periodontal history of oncologic patients on parenteral bisphosphonates

- with or without osteonecrosis of the jaws: A pilot study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2008; 106(6):e10-5.
21. Vahtsevanos K, Kyrgidis A, Verrou E, et al. Longitudinal cohort study of risk factors in cancer patients of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *J Clin Oncol.* 2009; 27 (32):5356-5362.
 22. Dunstan CR, Felsenberg D, Seibel MJ. Therapy insight: The risks and benefits of bisphosphonates for the treatment of tumor-induced bone disease. *Nat Clin Pract Oncol.* 2007; 4 (1):42-55.
 23. Badran, Z; Kraehenmann, MA; Guicheux, J et al. Bisphosphonates in periodontal treatment: a review. *Oral Health Prev Dent.* 2009; 7(1):3-12.
 24. Wehrhan, F; Hyckel, P; Ries, J et al.: Expression of Msx-1 is suppressed in bisphosphonate associated osteonecrosis related jaw tissue-etio-pathology considerations respecting jaw developmental biology related unique features. *J Translat Med.* 2010; 13; 8:96.
 25. Hoff, AO; Toth, BB; Altundag, K, 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(6):826-836.
 26. Kos M. Association of dental and periodontal status with bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. A retrospective case controlled study. *Arch Med Sci.* 2014; 10(1):117-23.
 27. Mawardi H, Giro G, Kajiya M, et al. A role of oral bacteria in bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw. *J Dent Res.* 2011; 90(11) :1339-1345.
 28. Nicolau-Galitis, O; Razis, E; Galitis, D et al. Periodontal disease preceding osteonecrosis of the jaw (ONJ) in cancer patients receiving antiresorptives alone or combined with targeted therapies: report of 5 cases and literature review. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2015; 120 (6): 699-706.
 29. Manfredi, M; Mergoni, G; Goldoni, M et al. A 5 – years retrospective longitudinal study on the incidence and the risk factors of osteonecrosis of the jaws in patients treated with zoledronic acid for bone metastases from solid tumors. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2017; 1; 22 (3): e 342-8.
 30. Krimmel, M; Ripperger, J; Hairass, M et al. Does dental and oral health influence the development and course of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws (BRONJ)? *Oral Maxillofac Surg.* 2014; 18(2):213-8.
 31. Edwards, BJ; Hellstein, JW; Jacobsen, PL et al. American Dental Association Council on Scientific Affairs Expert Panel on Bisphosphonate-Associated Osteonecrosis of the Jaw. Updated recommendations for managing the care of patients receiving oral bisphosphonate therapy: An advisory statement from the American Dental Association Council on Scientific Affairs. *J Am Dent Assoc.* 2008; 139 (37):1674-1677.
 32. Hellstein JW, Adler RA, Edwards B, et al; American Dental Association Council on Scientific Affairs Expert Panel on Antiresorptive Agents. Managing the care of patients receiving antiresorptive therapy for prevention and treatment of osteoporosis: Executive summary of recommendations from the American Dental Association Council on Scientific Affairs. *J Am Dent Assoc.* 2011; 142:1243-1251.
 33. Nisi, M; La Ferla, F; Karapetsa, D et al. Risk factors influencing BRONJ staging in patient receiving intravenous bisphosphonates: a multivariate analysis. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2015; 44 (5): 586-591.
 34. Bagán, J; Blade, J; Cozar, JM et al. 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): E336-40.