

FISIOPATOLOGÍA

OSTEONECROSIS DE LOS MAXILARES ASOCIADO AL USO DE BIFOSFONATOS

Wanda Molina Morice*
Lorna Sibaja Muñoz**

SUMMARY

Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ) is a new entity, where the highest incidence is in relation to the use of intravenous bisphosphonates. The three most common pathophysiologic mechanisms are postulated: remodeling suppression, abnormal angiogenesis and infection. The aim of this article is to review current recommendations for diagnosis and treatment of this disease so little known and rare, but important impact on patient health.

INTRODUCCIÓN

Los bifosfonatos son análogos

de pirofosfato, con capacidad de unirse al hueso; actúan provocando la apoptosis de los osteoclastos e inhibiendo así la resorción ósea. (9) Actualmente están disponibles en el mercado bifosfonatos de administración intravenosa y oral. Los bifosfonatos VO, son principalmente utilizados en el tratamiento de la osteoporosis y en otras patologías menos frecuentes como: Enfermedad de Paget y osteogénesis imperfecta. Los bifosfonatos IV, están indicados en el tratamiento de la hipercalcemia maligna asociada a mieloma múltiple o asociada a tumores sólidos con metástasis óseas (cáncer de mama, pulmón y próstata). En los años 2003 y

2004, se publicaron los primeros casos de Osteonecrosis de los maxilares asociada al uso de bifosfonatos (OMAB); en los cuales, los fármacos utilizados eran administrados por vía intravenosa (pamidronato y ácido zolendrónico); tal y como se demuestra en varias revisiones, como por ejemplo la revisión de Wood y colaboradores, que reportan 368 casos de osteonecrosis mandibular (publicados entre 1996 y 2006), de los cuales 94 % estaban siendo tratados con bifosfonatos IV. (2,5,7) La OMAB al ser una patología reciente, es importante recordar que las guías y directrices de tratamiento que se mencionan

* Médico General. Clínica Dr. Marcial Fallas Díaz.

** Médico General. Clínica Dr. Marcial Rodríguez Conejo.

en la literatura, son basadas en la recomendaciones de expertos, ya que no hay estudios de gran dimensión para ser definitivos. ante cirugías cardiacas. (6)

DEFINICIÓN

La Asociación Americana de Cirujanos Orales y Maxilofaciales (AAOMS), define la OMAB como la existencia simultánea de tres criterios: 1) uso actual o previo de un bifosfonato; 2) presencia de hueso expuesto o necrótico en la región maxilofacial que ha persistido durante 8 semanas; y 3) ausencia de radioterapia de los maxilares. En estos pacientes con riesgo de OMAB, es necesario descartar otras entidades clínicas más comunes, que no deben ser confundidas con OMAB. El diagnóstico diferencial incluye: osteítis alveolar, sinusitis, gingivitis/periodontitis, caries, patología periapical, trastornos de la articulación temporomandibular, tumor primario de mandíbula, metástasis tumoral y osteomielitis de mandíbula. (8,11)

INCIDENCIA

La incidencia acumulada para pacientes oncológicos en 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%. Basados en los datos disponibles, el riesgo de ONM para pacientes que reciben bifosfonatos IV es significativamente mayor que el riesgo para los pacientes que reciben bifosfonatos VO. (3,11)

DEFINICIÓN

La AAOMS en el 2009⁽¹¹⁾, emitió un escrito en relación a bifosfonatos y osteonecrosis de los maxilares en donde clasifican los diferentes factores de riesgo de la siguiente manera:

Factores de riesgo en relación al fármaco:

- De acuerdo a su potencia, el ácido zolendróico (ZOMETA) es más potente que el pamidronato (AREDIA); así mismo el pamidronato es más potente que los bisfosfonatos orales; además la vía de administración intravenosa tiene un riesgo de 2.7 a 4.2 veces mayor que la vía de administración oral.

- Duración de la terapia: se ha demostrado que a mayor exposición del fármaco mayor riesgo de desarrollar OMAB

Factores de riesgo locales:

- Cirugía dento –alveolar: las extracciones dentales, implantes dentales y cirugía peri-apical, aumenta 7 veces el riesgo de OMAB.

- Anatomía local: las lesiones en

la mandíbula son más frecuentes que en el hueso maxilar en una relación 2:1, además son más frecuentes en prominencias óseas (cresta milohioidea, torus lingual y torus palatino).

- Enfermedades orales concomitantes: los pacientes con enfermedad inflamatoria dental asociada, tienen 7 veces mayor riesgo de presentar OMAB.

Factores sistémicos y demográficos

- Edad: el riesgo aumenta en 9% por cada década de vida.

- Raza: existe solamente un estudio donde se documenta mayor riesgo en caucásicos.

- Tipo de neoplasia maligna: es más frecuente en portadores de mieloma múltiple seguido por pacientes diagnosticados con carcinoma de mama. (8)

Factores de riesgo probables:

- Corticoterapia, consumo de tabaco, higiene oral deficiente, quimioterapia, bajos niveles de hemoglobina, obesidad y diabetes.

FISIOPATOLOGÍA

Los bifosfonatos como se mencionó al principio, están relacionados desde el punto de vista estructural, con los pirofosfatos, compuestos que se incorporan en la matriz ósea. Algunos bifosfonatos experimentan retención muy prolongada en el esqueleto y ejercen sus efectos a largo plazo.

Los tres mecanismos más comunes propuestos incluyen: inhibición de la remodelación ósea, alteración en la angiogénesis e infección.⁽¹⁾

Inhibición de la remodelación ósea

Este es el mecanismo principal asociado a la OMAB.⁽¹⁾ Los bifosfonatos alteran de manera específica la función de los osteoclastos y reducen su número, en parte al inducir la apoptosis en ellos. Pruebas obtenidas recientemente, sugieren que los bifosfonatos que contienen nitrógeno, inhiben también la prenilación de las proteínas, que constituyen uno de los productos terminales de la vía del ácido melavolónico. Este efecto trastorna el tráfico intracelular de las proteínas y puede tener como resultado final la apoptosis.^(1,4) Es importante mencionar los diferentes efectos de los bifosfonatos en cuanto a la supresión de la remodelación, ya que es distinta en diferentes huesos del cuerpo. En primates no humanos ovariectomizadas, se observó que la remodelación ósea en el hueso trabecular de la vértebra es dos veces más rápida que en la cresta iliaca y radio distal.⁽¹¹⁾ Resultados similares se encontraron con el hueso cortical, donde el incremento de la acción de los bifosfonatos es directamente proporcional a la tasa de remodelación ósea.⁽¹¹⁾ Esto es importante, ya que existe

información que revela que la remodelación ósea mandibular intracortical en humanos es 10-20 veces mayor que en la cresta iliaca.

(1) Estas tasas de remodelación ósea en la corteza mandibular, mayores a los demás huesos del esqueleto, pueden ser aún más altas en presencia de infección o procedimientos dentales, por lo que la reparación fisiológica de estas microlesiones que no se da al estar suprimida la remodelación ósea por el uso de estos fármacos, da lugar a un hueso hipodinámico, por lo que como resultado se desarrolla ONM.^(1,3)

Angiogénesis

La hipótesis que se ha propuesto, es la inhibición de la formación de vasos sanguíneos por los bifosfonatos, como parte responsable del desarrollo de la ONM. Se ha visto que la terapia con bifosfonatos retrasa la cicatrización de las heridas posterior a la extracción de piezas dentales, esto por la inhibición de la angiogénesis in vivo. Sin embargo, se desconoce si su efecto anti angiogénico es por la inhibición de la vía osteoclástica o de otras células.⁽¹⁵⁾ Es importante destacar que a pesar de que frecuentemente se utiliza el término necrosis avascular para describir la OMAB, no existe evidencia que en las regiones necróticas haya reducción de la vasculatura o del suplemento sanguíneo.⁽¹⁾ Así, Hansen y

colaboradores, han informado de la normalidad del patrón vascular en 7 de 8 biopsias de pacientes con OMAB, hallazgos similares a los descritos por otros autores.

⁽⁵⁾ Los efectos anti angiogénicos de los bifosfonatos han sido documentados en modelos experimentales in vivo e in vitro, sin embargo no hay datos que describan los efectos de los bifosfonatos en la angiogénesis en huesos o médula ósea, en los tejidos de interés con respecto a la osteonecrosis mandibular.⁽¹²⁾

Infección

En la cavidad oral existen cientos de microorganismos, lo que evidentemente aumenta el riesgo de infección posterior a un procedimiento dental; esto aunado a que la mayoría de los pacientes con cáncer son tratados con inmunosupresores. Todos estos factores, junto con la mala higiene bucal, exponen el hueso a la flora, que se infecta produciendo dolor, inflamación, infección con supuración y finalmente, necrosis ósea.^(1,7) En los estudios sobre los efectos de los bifosfonatos en la células inmunes, se ha observado que pueden inhibir la activación y la proliferación de los linfocitos T, así como la supresión de varias citoquinas (IL-1 β , IL-6, TNF- α), lo cual interfiere con la presentación celular, lo cual favorece a la infección⁽¹⁾

Estudios clínicos

La AAOMS en la publicación

Cuadro 1. Estadiaje de la OMAB

Estadiaje OMAB
Categoría de riesgo: No aparente necrosis ósea en pacientes que han sido tratados con bifosfonatos VO o IV.
Estadio 0: No evidencia clínica de necrosis ósea, pero hallazgos clínicos y físicos inespecíficos
Estadio 1. Exposición y necrosis ósea, asintomáticos y sin evidencia de infección.
Estadio 2. Exposición y necrosis ósea. Infección (dolor, eritema con/sin drenaje purulento).
Estadio 3. Exposición y necrosis ósea con dolor e infección y uno o más de los siguientes: exposición y necrosis ósea que se extiende más allá de la región alveolar del hueso (borde inferior y rama en la mandíbula, seno maxilar y cigoma en la maxila) resultando en fractura patológica, fístula extra-oral, comunicación antral oral/ nasal oral, y osteólisis que se extiende al borde inferior de la mandíbula.

del 2009 sobre OMAB, propone el siguiente estadiaje para esta patología.⁽¹¹⁾ (Cuadro 1)

Estrategias de tratamiento

La OMAB es una entidad reciente, que debido a que las series en la literatura son de pequeña dimensión, dificultan conclusiones definitivas en cuanto a su manejo, por lo que no hay un tratamiento definitivo en la actualidad. La AAOMS ha realizado publicaciones sobre OMAB, con el fin de establecer criterios y directrices tanto para el tratamiento de esta patología como también medidas preventivas, las cuales se presentan a continuación.^(5,7,11)

- Pacientes a punto de iniciar tratamiento con bifosfonatos IV: el objetivo es minimizar el riesgo de desarrollar OMAB. Por lo tanto se recomienda, si la condición sistémica lo permite, el retraso en el inicio de la terapia

con bifosfonatos, hasta que se realice un examen cuidadoso de la cavidad oral, con la realización de todos los procedimientos dentales invasivos necesarios, optimización de la salud dental y hasta que la cicatrización ósea sea adecuada. Esto ya que la mayoría de los pacientes con OMAB, experimentan esta complicación tras una cirugía dental.^(8,11)

- Pacientes asintomáticos que reciben bifosfonatos IV: en este caso la clave es mantener una buena higiene oral y cuidado dental, con el fin de prevenir cualquier enfermedad dental que requiera cirugía dentoalveolar. Se debe evitar cualquier procedimiento que involucre daño óseo directo; el tratamiento endodóntico es preferido antes que la extracción dental.^(6,11)

- Pacientes asintomáticos que reciben bifosfonatos VO: este tipo de paciente presenta menor

riesgo de OMAB que los tratados con bifosfonatos IV. Pueden desarrollar OMAB en forma espontánea o después de un trauma menor. Estos pacientes presentan manifestaciones menos severas de necrosis y responden más rápidamente a los tratamientos. La cirugía electiva dentoalveolar no parece estar contraindicada en este grupo. Se recomienda que estos pacientes estén informados sobre el pequeño riesgo de compromiso de cicatrización ósea. La AAOMS sugiere que el riesgo aumenta después de 3 años de terapia oral. Para individuos con terapia oral por menos de 3 años sin factores de riesgo clínicos, no es necesario el retraso o alteración en los procedimientos dentales. Pacientes con terapia oral por menos de 3 años y que tomen corticosteroides concomitantemente, el prescriptor de los medicamentos debería ser contactado para considerar la

discontinuación de los bifosfonatos (“drug holiday”) por al menos tres meses antes de la cirugía oral, si las condiciones sistémicas lo permiten. Los bifosfonatos se inician hasta que se haya dado la cicatrización ósea. A largo plazo, son necesarios estudios prospectivos para establecer la eficacia de “drug holiday” para reducir el riesgo de OMAB para estos pacientes. Para pacientes con terapia oral por más de tres años con o sin tratamiento concomitante con esteroides, se debe considerar la discontinuación de los bifosfonatos tres meses antes de la cirugía oral, si las condiciones sistémicas lo permiten. Como se dijo anteriormente, estas estrategias están basadas en la opinión de expertos y en estudios observacionales.⁽¹¹⁾

- Pacientes con OMAB

Los objetivos principales son eliminar el dolor, controlar la infección y minimizar la ocurrencia y progresión de la necrosis ósea. Estos pacientes deberían evitar cirugías dentoalveolares electivas, ya que puede adicionar sitios de hueso necrótico expuesto. El tratamiento dependerá del estadio que presente el paciente. (cuadro 1)

Categoría de riesgo: no requieren tratamiento. Sin embargo, deben ser informados sobre los riesgos de desarrollar OMAB, así como los signos y síntomas de este proceso patológico.⁽¹¹⁾

Estadio 0: este estadio fue agregado en la actualización sobre OMAB que la AAOMS realizó en el 2009. Se caracteriza por la ausencia de necrosis ósea, pero presenta 1) síntomas inespecíficos (odontalgia no explicada por una causa odontogénica; dolor sordo en el cuerpo de la mandíbula que puede irradiarse a la ATM; dolor en senos, que puede estar asociado con inflamación y engrosamiento de la pared sinusal maxilar; función neurosensorial alterada); 2) hallazgos clínicos (pérdida de dientes no explicada por enfermedad crónica periodontal; fístula periapical/ periodontal que no está asociada con necrosis pulpar por las caries); y 3) hallazgos radiográficos (pérdida de hueso alveolar o resorción no atribuible a enfermedad crónica periodontal; cambios de patrón trabecular; engrosamiento/obscurecimiento del ligamento periodontal (engrosamiento de la lámina dura y disminución del tamaño del espacio del ligamento periodontal; estrechamiento del canal alveolar inferior). Estos hallazgos pueden observarse en pacientes con historia previa de estadio 1, 2 ó 3, quienes se han curado y no tienen evidencia clínica de exposición ósea. El manejo sistemático incluye el uso de medicación para el control del dolor y control de la infección con antibióticos, cuando estén indicados, así como el manejo conservador de factores

locales como caries y enfermedad periodontal.

Estadio 1: el tratamiento debe ser conservador con uso de enjuagues orales antimicrobianos, como la clorhexidina al 0.12 %. El tratamiento quirúrgico no está indicado. Se deberá realizar un seguimiento trimestral, además de educación al paciente y revisar las indicaciones para continuar la terapia con bifosfonatos.

Estadio 2: estos pacientes se benefician con el uso de enjuagues orales antimicrobianos en combinación con terapia antibiótica y control del dolor. La mayoría de los microbios aislados (especies actinomyces, eikenella y moraxella) han sido sensibles a la penicilina. Si el paciente es alérgico a la penicilina, se puede utilizar levofloxacina, seguida de doxiciclina y azitromicina. En casos refractarios a estos antibióticos, la adición de metronidazol ha mostrado ser efectiva. En caso de infección fúngica, se utilizará nistatina en comprimidos. Se debería mantener la terapia antibiótica por 14 días o hasta que el dolor sea controlado; y solo iniciarlos si el dolor regresa. Los desbridamientos quirúrgicos deben ser superficiales.^(6,9,11)

Estadio 3: En este estadio son utilizadas todas las medidas mencionadas en el estadio 2, sin embargo, los desbridamientos quirúrgicos son obligatoriamente más agresivos para conseguir

un control más prolongado de la infección y el dolor.^(8,11) La discontinuación de los bifosfonatos es controversial; en el caso de los bifosfonatos IV, su discontinuación no ofrece beneficios a corto plazo, sin embargo si la condición sistémica lo permite, a largo plazo su discontinuación puede ayudar a estabilizar los sitios de ONM, reduciendo el riesgo de desarrollar nuevos sitios y reduciendo también los síntomas. A pesar de esto, las decisiones de mantener o suspender la terapia, estarán basadas en el criterio médico del oncólogo, ya que actualmente no hay una recomendación definitiva. En el caso de los bifosfonatos VO, su discontinuación ha sido asociado a mejoría clínica de la OMAB, además la discontinuación por 6 a 12 meses, puede resultar en el secuestro espontáneo y la resolución posterior a la desbridación quirúrgica; sin embargo como se dijo anteriormente, la decisión será tomada en base al criterio médico.^(11,14)

CONCLUSIONES

El riesgo global de presentar OMAB es relativamente bajo. El uso de bifosfonatos IV está asociado a un mayor riesgo de presentar esta patología. Las estrategias de tratamiento dependerán del estadio en que se

encuentre. Existe controversia en lo que respecta a la discontinuación de los bifosfonatos. Se debe insistir en las medidas de prevención en pacientes que utilicen bifosfonatos, como por ejemplo mantener una buena higiene oral.

RESUMEN

La Osteonecrosis de los maxilares asociada al uso de bifosfonatos (OMAB), es una entidad reciente, en donde la mayor incidencia se encuentra en relación a los bifosfonatos de uso intravenoso. Los tres mecanismos fisiopatológicos postulados más comunes son: la inhibición de la remodelación ósea, alteración en la angiogénesis e infección. El objetivo de este artículo, es hacer una revisión sobre las recomendaciones actuales de diagnóstico y tratamiento de esta patología tan poco conocida y poco frecuente, pero con importantes repercusiones en la salud del paciente.

BIBLIOGRAFÍA

1. Allen M. Biphosphonates and Osteonecrosis of the Jaw : Moving from the bedside to the Bench. *Cells tissues Organs* (2009); 189:289-294.
2. Bocanegra S, Vicente M, Sosa M et al. Osteonecrosis of the Jaw secondary to oral alendronate. *Rev Méd Chile.* (2009); 137:275-279.
3. Casal C, Someso E, Rey E et al. Osteonecrosis mandibular: Un problema importante poco conocido de la terapia con bifosfonatos. *Cad Aten Primaria* (2011); 18: 20-23.

4. Drake M, Clarke B and Khosla S. Biphosphonates: Mechanism of Action and Role in Clinical Practice, *Mayo Clin Proc* (2008); 83 (9):1032-1045.
5. Hansen T, Kunkel M, Weber A, et al. Osteonecrosis of the jaws in patients treated with bisphosphonates - histomorphologic analysis in comparison with infected osteoradionecrosis. *J Oral Pathol Med* 2006;35:155-160.
6. Jaimes M, Chaves N, Olate S et al. Bifosfonatos asociado a osteonecrosis de los maxilares. *Int. J. Morphol.* (2008); 26(3):681-688.
7. Jaimes M, Oliviera GR, Olate S et al. Bifosfonatos asociado a osteonecrosis de los maxilares . *AVANCES EN ODONTOESTOMATOLOGIA.* (2008); 24(3):219-226.
8. Lopes I, Zenha H, Costa H et al. Osteonecrose da Mandíbula Associada ao Uso de Bifosfonatos: Uma Patologia Secundária Grave. *ARQUIVOS DE MEDICINA* (2009); 23(5):181-185.
9. Marx R, Cillo J and Ulloa J. Oral Bisphosphonate-Induced Osteonecrosis. *J Oral Maxillofac Surg.* (2007); 65: 2397-2410.
10. Otero J, Rollón A, Coello J, et al. Osteonecrosis de los maxilares asociada al uso de bifosfonatos. *REV ESP CIR ORAL MAXILOFAC* (2011); 33(1):15-21
11. Ruggiero S, Dodson T, Landesberg R et al. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons Position Paper on Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws—2009 Update. *J Oral Maxillofac Surg* (2009); 67 (1): 2-12.
12. Smith S, Recker R, Muller H, et al. Intermittent intravenous administration of the bisphosphonate ibandronate prevents bone loss and maintains bone strength and quality in ovariectomized cynomolgus monkeys. *Bone*: 32: 45-55.
13. Sosa M, Gómez MJ, Bagán J y col. Osteonecrosis de los maxilares: Documento de consenso. *Rev Osteoporos Metab Miner* (2009); 1(1): 41-51.
14. Wirth Scott, Lawson Amber and Stutphin Stephanie. Osteonecrosis of the Jaw Associated With Bisphosphonate Therapy. *ORTHOPEDICS* (2009); 32 (12): 900-903.
15. Yamashita J, McCauley L and Van Poznak C. Updates on Osteonecrosis of the Jaw. *Curr Opin Support Palliat Care.* (2010); 4 (3):200-206.