



PERINATOLOGÍA Y REPRODUCCIÓN HUMANA

www.elsevier.es/rprh



REVISIÓN

Papel de los bisfosfonatos en la osteonecrosis mandibular



J. Hernández Reyna^{a,*} y J.R. Aguilera Pérez^b

^a *Médico Gineco-Obstetra, alumna del Curso de Posgrado de Alta Especialidad en Peri-Posmenopausia, México D.F., México*

^b *Jefe de servicio de la clínica de Peri-posmenopausia del Instituto Nacional de Perinatología y profesor titular del Curso de Posgrado de Alta Especialidad en Peri-Posmenopausia, México D.F., México*

Recibido el 27 de agosto de 2014; aceptado el 8 de diciembre de 2014

PALABRAS CLAVE

Bisfosfonatos;
Osteonecrosis maxilar

Resumen Los bisfosfonatos son fármacos utilizados en el manejo de los trastornos primarios y secundarios del hueso, principalmente en la osteoporosis, tanto local como general, enfermedades metabólicas óseas, calcificación de tejidos blandos y estados de hipercalcemia. Pueden actuar también como antineoplásicos al inhibir la activación de proteínas vinculadas al cáncer. En los últimos años se ha incrementado su uso para la prevención de osteoporosis posmenopáusicas, gracias a que favorece el incremento en la densidad mineral ósea, lo que ha permitido la disminución de fracturas.

© 2015 Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes. Publicado por Masson Doyma México S.A. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

KEYWORDS

Bisphosphonates;
Osteonecrosis
of the jaw

Role of bisphosphonates in osteonecrosis of the jaw

Abstract Bisphosphonates are drugs used in the treatment of primary and secondary bone disorders such as general or local osteoporosis, metabolic bone disease, soft tissue calcification and hypercalcaemia conditions. They can also act as antineoplastic agents by blocking activation of cancer-related proteins. In recent years their use has increased in prevention of postmenopausal osteoporosis, thanks to the fact that they increment bone mineral density, allowing decreased fractures.

© 2015 Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes. Published by Masson Doyma México S.A. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: janemedicina@hotmail.com (J. Hernández).

Introducción

La osteonecrosis mandibular (ONM) es un problema raro que puede ocurrir aproximadamente en un 5% de los pacientes que reciben bisfosfonatos intravenosos para el tratamiento de la enfermedad metastásica ósea. Mucho de lo que sabemos sobre ONM proviene de reportes de casos con una incidencia del 1-18%¹. Esta parece ser mucho menos frecuente en pacientes que reciben bisfosfonatos para el manejo de osteoporosis y enfermedad de Paget.

Si bien la etiología de la ONM permanece incierta, uno de los mecanismos potenciales incluye la sobresupresión brusca del tejido óseo, disfunción autoinmunitaria y supresión de la angiogénesis.

La osteonecrosis fue observada por primera vez en trabajadores de la industria de los fósforos, en el siglo XIX y principios del XX, causada por la exposición crónica al fósforo y se denominaba fosfonecrosis. Esto fue comunicado en 1845 por Lorinser². En 1944, Kennon y Hallem reportan afección de los maxilares, mayormente de la mandíbula por contacto con fósforo, y se caracterizaba por necrosis extensa y supuración^{3,4}.

Marx⁵ fue el primero en identificar 36 casos de osteonecrosis de los maxilares en 2003, mientras que Ruggiero y cols.⁶ en 2004 reportaron 63 casos. Todos ellos asociados a bisfosfonatos intravenosos.

Desde 2003 se han reportado al menos 865 casos de ONM atribuidos a estos agentes. El 96% de estas publicaciones se asocian con la administración intravenosa de pamidronato y zoledronato, mientras que el 3% se ha asociado con bisfosfonatos orales, especialmente el alendronato⁶.

Los bisfosfonatos son fármacos utilizados como tratamiento en lesiones osteolíticas, metástasis óseas, mieloma múltiple, hipercalcemia maligna, enfermedad de Paget e incluso en la osteoporosis⁷. Fleish⁸ los define como análogos sintéticos, resistentes a enzimas de pirofosfato, que inhiben la mineralización ósea; estos se unen a los cristales de hidroxapatita y son degradados por las fosfatasa alcalinas.

Su mecanismo de acción consiste en inhibir la resorción y el recambio óseo, la bomba de protones osteoclástica para la disolución de la hidroxapatita y los componentes de la vía de biosíntesis del colesterol, así como en disminuir la formación y activación de los osteoclastos aumentando la apoptosis^{9,10}.

Mycek¹¹ refiere que existen tres generaciones de bisfosfonatos en función de su estructura química, potencia y eficacia:

- 1.ª generación: contienen cadenas laterales (medronato, clodronato y etidronato) o un grupo clorofenilo (tiludronato).
- 2.ª generación: contienen un grupo nitrógeno en la cadena lateral (alendronato y pamidronato), con una potencia 10 a 100 veces mayor que los de 1.ª generación.
- 3.ª generación: contienen un átomo de nitrógeno con un anillo heterocíclico (risedronato y zoledronato) y son 10,000 veces más potentes que los de 1.ª generación^{9,10}.

Cuadro clínico

La ONM puede manifestarse como edema gingival masivo sin exposición de hueso necrótico, por la aparición inesperada de hueso necrótico en la cavidad oral acompañado de dolor

intenso o bien ser asintomática. Los síntomas pueden simular problemas dentales comunes, como caries o enfermedad periodontal¹². La enfermedad puede aparecer espontáneamente o posterior a la extracción de una pieza dental. Se ha observado que los sitios más afectados son: mandíbula (78%), maxilar superior (16%) y ambos maxilares (5%); un 52% tuvo como antecedente la extracción dental y en 48% de ellos fue espontánea. La edad de aparición media es de los 56 a los 71 años.

La osteonecrosis de los maxilares asociada a los bisfosfonatos se presenta con exposición del hueso en la cavidad oral persistente, por más de 8 semanas, en un paciente en tratamiento con bisfosfonatos y sin antecedente previo de radioterapia. La historia de la enfermedad generalmente empieza con una alveolitis, que progresa hacia una osteomielitis, con secuestro óseo.

Marx⁵ y Ruggiero⁶ consideran tres estadios en la evolución:

- Exposición ósea, hueso necrótico, asintomático, no hay infección.
- Exposición ósea, hueso necrótico, dolor e infección, se puede dividir en: a) sin progresar y b) progresa pero sin llegar al siguiente estadio⁵.
- Exposición ósea, hueso necrótico, dolor e infección y uno o más de los siguientes signos: fractura patológica, fístula extraoral⁵.

Fisiopatología

La osteonecrosis mandibular puede deberse al efecto de los bisfosfonatos al bloquear el remodelado óseo, lo cual puede causar excesiva mineralización y quizá este efecto esté relacionado con exceso de dosis. También se ha planteado que los bisfosfonatos causan muerte celular⁶.

Se utilizan también como agentes quimioterapéuticos paliativos en pacientes con cáncer de mama, próstata y pulmón, los cuales son responsables del 80% de las metástasis a hueso¹³. Se ha demostrado que el ácido zoledrónico tiene actividad antineoplásica, posiblemente debida a la alteración de factores de crecimiento en el hueso, tales como el factor de crecimiento transformante β , factor de crecimiento insulínico tipo I, factor de crecimiento derivado de plaquetas, y otros péptidos de la matriz ósea, así como a su efecto antiangiogénico¹⁴.

El mayor inconveniente de los bisfosfonatos es que al alterar la cantidad y calidad del hueso y su vascularización producen problemas de necrosis y subsecuentemente infección, especialmente en la mandíbula^{14,15}. Se han encontrado colonias de *Actinomyces* en algunos casos de osteonecrosis y osteorradionecrosis, lo cual sugiere que estos pueden ser los agentes causales de infección^{16,17}. Por otro lado, ocurre un efecto acumulativo de los bisfosfonatos porque estos fármacos no sufren metabolismo y su vida media es de 1-10 años.

Diagnóstico

Se realiza con base en los antecedentes, cuadro clínico (principalmente dolor, 81.7%) y exámenes de radiodiagnósti-

co. En primer lugar, el antecedente de edad (séptima década de la vida) que refiera tratamiento con bisfosfonatos intravenosos tipo pamidronato o zolendronato, tratamiento prolongado con los mismos, antecedente de quimioterapia (74.5%), extracción dental (69.3%), cáncer, medicación con glucocorticoides (38.2%), infección e insuficiencia renal^{18,19}. Criterios diagnósticos²⁰:

- Pacientes que han recibido bisfosfonatos por cáncer, existencia de úlceras en la mucosa del proceso alveolar, con exposición del hueso maxilar o mandibular.
- El hueso observado al fondo de la ulceración parece hueso necrótico.
- La lesión es producida espontáneamente, o con más frecuencia, después de cirugía dental o procedimiento odontológico (especialmente extracción dental).
- Ausencia de cicatrización durante un mínimo de 6 semanas.
- En la mayoría de los casos, la lesión progresa, expande la exposición del hueso y aumenta el dolor.

Tratamiento

El tratamiento de la ONM es motivo de controversia y la curación puede llegar a ser difícil¹⁵. El mejor tratamiento es la prevención y comprende, en primer lugar, mejorar la salud oral: higiene oral adecuada, uso de enjuagues bucales y visitas frecuentes al dentista. Deben evitarse los procedimientos dentales innecesarios para minimizar el posible traumatismo a la mandíbula^{21,22}.

El tratamiento de la osteonecrosis depende del estadio de la enfermedad. En el estadio 1 se debe llevar a cabo, en forma inicial, cuantificación en milímetros del tamaño de la exposición, se sugiere suspensión del bisfosfonato, enjuagues de clorhexidina al 0.12% tres veces al día durante 15 días y realizar control evolutivo a los 15 días y al mes. En el estadio 2 se agrega antibioticoterapia; primera indicación: amoxicilina/ácido clavulánico cada 12 horas, durante 15 días y antiinflamatorios no esteroideos. En el estadio 3 se suman los tratamientos de los estadios 1 y 2 y se agrega sequestrectomía. Si la evolución es desfavorable: programar nueva cirugía, igualmente conservadora, bajo anestesia local, y si no hay una mejoría se realiza la resección en bloque^{23,24}.

Conclusiones

La prevención por medio de la higiene adecuada, la vigilancia de las dosis y la duración del tratamiento con bisfosfonatos son decisivas. Cuando se sospecha ONM se requiere: diagnóstico temprano, historia clínica completa y manejo interdisciplinario estrecho.

Se recomienda la suspensión de los bisfosfonatos intravenosos en pacientes con cáncer, no está justificado hacerlo antes de la atención odontológica y no puede ser avalado porque se desconoce si podría ser de utilidad para disminuir el riesgo de ONM. Esto parece ser poco factible debido a que el tiempo de permanencia del bisfosfonato en el hueso es prolongado.

En pacientes tratados con bisfosfonatos orales el riesgo de ONM es mínimo.

La prevención de la ONM en pacientes que van a iniciar terapia con bisfosfonatos consiste en realizar exámenes dentales cada 3 meses, eliminación de focos sépticos, rehabilitación e instrucción para cepillado dental y uso de auxiliares de limpieza.

Bibliografía

1. Reid IR. Osteonecrosis of the jaw - Who gets it, and why? *Bone*. 2009;44:4-10.
2. Aragon-Ching JB, Ning YM, Chen CC. Higher incidence of osteonecrosis of the Jaw (ONJ) in patients with metastatic castration resistant prostate cancer treated with anti-angiogenic agents. *Cancer Invest*. 2009;27:221-6.
3. Hellstein JE, Marek CL. Bisphosphonate osteochemonecrosis (bisphossy jaw): Is this phossy jaw of the 21st century? *J Oral Maxillofac Surg*. 2005;63:682-9.
4. Wang J, Goodger NM, Proglor MA. Osteonecrosis of the jaws associated with cancer chemotherapy. *J Oral Maxillofac Surg*. 2003;61:1104-7.
5. Marx RE. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws. A growing epidemic. *J Oral Maxillofac Surg*. 2003;61:1115-7.
6. 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;62:527-33.
7. Carranza S. Osteonecrosis mandibular asociada a bifosfonatos. *Ginecol Obstet Mex*. 2007;75:655-60.
8. Marx RE. Oral and intravenous bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws, history, etiology, prevention, and treatment. Chicago: Quintessence Publishing Co. Inc., 2007. p. 1-96.
9. Fleish H. Bisphosphonates: mechanisms of action. *Endocr Rev*. 1998;19:80-100.
10. Rang C. Farmacología. 5.ª ed. Madrid: Elsevier; 2004.
11. Mycek M. Farmacología. 2.ª ed. México: McGraw Hill; 2004.
12. Capalbo S, Delia M, Diomedea D, Dargenio M, Chiefa A, Favia G, et al. Jaw osteonecrosis associated with use of bisphosphonates and chemotherapy: paradoxical complication of treatment of bone lesions in multiple myeloma patients. *Int J Hematol*. 2006;83:439-42.
13. Gutta R, Louis PJ. Bisphosphonates and osteonecrosis of the jaws: science and rationale. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2007;104:186-93.
14. Herbozo PJ, Briones DL, Ferres AJ, Torrealba RL. Severe spontaneous cases of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *J Oral Maxillofac Surg*. 2007;65:1650-4.
15. Woo SB, Hellstein JW, Kalmar J. Bisphosphonates and osteonecrosis of the jaws. *Ann Intern Med*. 2006;144:753-61.
16. Brooks JK, Gilson AJ, Sindier AJ, Ashman SG, Schwartz KG, Nikitakis NG. Osteonecrosis of the jaws associated with use of rise-dronato: report of 2 new cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2007;103:780-6.
17. Cizmeci SF, Saracoglu TU, Durmus A, Bagis B. Severe osteomyelitis of the mandible associated with the use of non-nitrogen-containing bisphosphonate (disodium clodronate): report of a case. *J Oral Maxillofac Surg*. 2007;65:562-5.
18. Gering A, Grange L, Villier C, Woeller A, Mallaret M. Les osteonecroses de la machoire associees aux biphosphonates: synthese bibliographique. *Therapie*. 2007;62:49-54.
19. Badros A, Weikel D, Salama A, Goloubeva O, Schneider A, Rapoport A, et al. Osteonecrosis of the jaw in multiple myeloma patients: clinical features and risk factors. *J Clin Oncol*. 2006;24:945-52.

20. Bagán J, Blade J, Cozar JM, Constela M, García Sanz R, Gómez Veiga F, 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:E336-40.
21. Bolland M, Hay D, Grey A, Reid I, Cundy T. Osteonecrosis of the jaw and bisphosphonates--putting the risk in perspective. *N Z Med J*. 2006;119:72-7.
22. Van Poznak C, Estilo C. Osteonecrosis of the jaw in cancer patients receiving IV bisphosphonates. *Oncology (Williston Park)*. 2006;20:1053-62.
23. Anguita T, Argurto J, Roa I, Laissle G. Osteonecrosis asociada al uso de bifosfonatos: A propósito de un caso clínico. *Rev Med Chile*. 2006;134:1161-5.
24. Barrientos FJ, Peral B, de la Peña G, Sánchez LA, García JM, Serrat A et al. Osteonecrosis de los maxilares inducida por bisfosfonatos: prevención y actitud terapéutica. *Rev Esp Cir Oral y Maxillofac*. 2007;29:309-17.