

## Revista Española de Cirugía Oral y Maxilofacial

www.elsevier.es/recom



### Carta al Director

## Osteonecrosis maxilar relacionada con bisfosfonatos (OMRB): consideraciones patogenéticas con posibles implicaciones terapéuticas<sup>☆</sup>

### Bisphosphonate-related maxillary osteonecrosis (BRMO): pathogenic considerations and possible therapeutic implications

Sr. Director:

Recientemente Joshi Otero et al<sup>1</sup> publican en la *Rev Esp Cir Oral y Maxilofac* una revisión acerca de ocho casos de OMRB, estadios I y II, analizando de forma prospectiva la evolución de los pacientes, con un seguimiento clínico de 15 meses, tras un tratamiento conservador con antibioterapia, además de legrado lesional bajo anestesia local, que en algunos pacientes con OMRB grado II permitió el control y la curación del proceso.

Al mencionarse los mecanismo patogenéticos de esta enfermedad se señala el carácter anti-angiogénico de los bisfosfonatos (BP), y la acción apoptótica de los BP sobre los osteoclastos, así como la existencia de procesos inflamatorios / infecciosos agudos asociados (presentes en los grados II y III), que justifican el tratamiento antibiótico, del que se revisa la literatura aportando la experiencia de los autores al respecto.

En relación a los mecanismos patogenéticos de esta enfermedad destructora ósea - de difícil manejo clínico y quirúrgico - deseáramos señalar un dato referido en la literatura<sup>2,3</sup>, que nosotros hemos constatado asimismo en nuestra casuística de biopsias y legrados óseos de OMRB, y que comunicamos<sup>4</sup> en el último Congreso de Cirugía Oral e Implantología de la SECOM y que probablemente puede modular la dificultad en el tratamiento antibiótico de esta enfermedad, del que se señalan por parte de Joshi Otero et al<sup>1</sup> las diversas pautas recogidas de la literatura y la experiencia de su propia casuística.

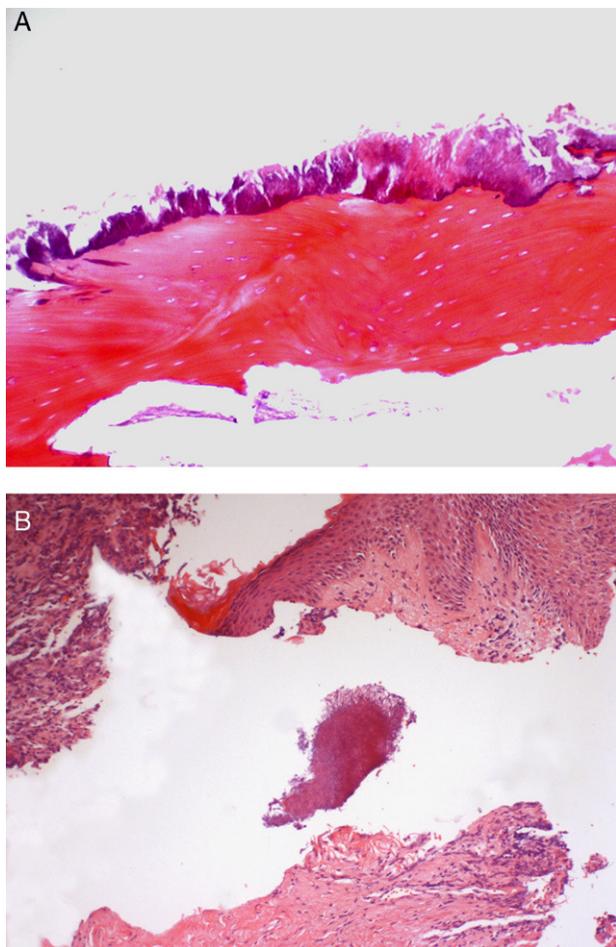
En nuestro análisis, en una serie de 10 casos de OMRB (8 mujeres y 2 varones, con enfermedad neoplásica, siete de ellos con metástasis a distancia), tratados con BP por iv (en periodos entre 18 y 54 meses), con antecedentes previos de exodoncia en el 80% de los casos, y en estadios II (7 casos) y III (3 casos), pudimos comprobar morfológicamente la presencia de colonización por *Actinomyces israelii* (AI) en el 80% de los

casos a nivel de las biopsias óseas, afectando a los frentes de necrosis ósea y estando presentes en el drenaje de las lesiones fistulosas (fig. 1A y B). Al aplicar una metodología molecular (semi-nested PCR) tras extracción de ADN a partir de material parafrinado, siguiendo un método previamente descrito<sup>3</sup>, encontramos que el 100% - es decir los 10 casos estudiados - presentaban amplificación genómica de la secuencia del gen ribosomal 16S del *A. israelii*.

La constante presencia de los AI, detectada en nuestra experiencia morfológicamente y con técnicas moleculares tanto en los frentes de necrosis ósea de la OMRB como en el material obtenido a través de las lesiones fistulosas, plantea el posible rol de este agente infeccioso en la patogénesis de la OMRB<sup>2</sup>, ya que como recientemente se ha indicado<sup>5</sup>, a pesar de ser muy numerosas las aportaciones sobre la OMRB, existen muchas hipótesis y demasiados pocos datos acerca de su patogénesis.

El posible papel patogenético de los AI en la OMRB se establece en concordancia con algunos datos clínicos, evolutivos y terapéuticos presentes en la OMRB, que parecen reforzar este papel. Así uno de los tratamientos propuestos en adyuvancia, al tratamiento antibiótico y a la cirugía en la OMRB, ha sido el empleo del oxígeno hiperbárico<sup>6</sup>. Los AI son bacterias filamentosas gram positivas de carácter microaerófilo que se comportan como agentes anaerobios facultativos, creciendo favorablemente en situaciones de baja tensión parcial de O<sub>2</sub>. El tratamiento con O<sub>2</sub> hiperbárico dificulta sin duda el crecimiento de los AI, los cuales actúan como agentes comensales dentro de la cavidad oral (localizado a menudo en bolsas periodontales, lesiones cariosas, y en la placa dental) o en el interior de las criptas amigdalares, adquiriendo solo carácter patógeno cuando atraviesan la barrera mucosa e ingresan en partes blandas, aspecto que puede verse favorecido tras una

<sup>☆</sup> Véase contenido relacionado con doi:10.1016/S1130-0558(11)70003-X.



**Figura 1 – A. Fragmento biópsico óseo, obtenido en una OMBR, en el que se aprecia una colonización por colonias basofílicas filamentosas de *Actinomyces israelii* cubriendo el frente de necrosis ósea (H&E, 200x). B. Colonia de *Actinomyces israelii* detectada en la luz de un trayecto fistuloso cutáneo en paciente afecto de OMBR (H&E, 200x).**

exodoncia, como ocurre a menudo en los pacientes con OMBR; suscitando entonces una reacción inflamatoria supurativa con tendencia fistulizante.

De otra parte es conocido que el AI puede inducir de forma directa resorción del tejido óseo<sup>7</sup>. El AI presenta además un difícil reconocimiento en los cultivos microbiológicos convencionales, aspecto que se señala en la OMBR<sup>2</sup>, requiriendo de cultivos enriquecidos anaeróbicos o con CO<sub>2</sub>, y a su identificación a veces tan solo se puede llegar por métodos morfológicos, de análisis ultraestructural de barrido del biofilm microbiano<sup>8</sup> o mediante técnicas moleculares<sup>3</sup>, como la realizada en nuestra serie.

El tratamiento antibiótico de los AI a menudo requiere de pautas prolongadas de antimicrobianos<sup>2</sup>, tal como se señala en la OMBR<sup>1</sup> y probablemente, en todo este contexto de datos que apoyan el rol de los AI en la OMBR, estaría indicado

llevar a cabo nuevos estudios prospectivos centrados en grupos de pacientes que estén recibiendo bisfosfonatos y que sean monitorizados de forma estrecha, en relación al desarrollo de una posible actinomicosis maxilar, tal como se ha señalado en la literatura<sup>2</sup>, aclarando así de forma certera el opcional papel patogenético de los AI en la OMBR.

#### BIBLIOGRAFÍA

- Joshi Otero J, Rollón Mayrdomo A, Coello Suanzes J, Lledó Villar E, Lozano Rosado R, Sánchez-Molini M, et al. Osteonecrosis de los maxilares asociada al uso de bifosfonatos. *Rev Esp Cir Oral Maxilofac.* 2011;33:15–21.
- Naik NH, Russo TA. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: the role of actinomycetes. *Clin Infect Dis.* 2009;49:1729–32.
- Hansen T, Kunkel M, Springer E, Walter C, Weber A, Siegel E, et al. Actinomycosis of the jaws—histopathological study of 45 patients shows significant involvement in bisphosphonate-associated osteonecrosis and infected osteoradionecrosis. *Virchow Arch.* 2007;451:1009–17.
- Vera-Sirera B, Pellín-Carcelen A, Vera-Sempere F. Detección genómica de *Actinomyces israelii* en material biópsico procedente de osteonecrosis del maxilar asociada a bisfosfonatos (OMBPP). Comunicación n° 34 (C. Investigación Aplicada) 13° Congreso de Cirugía Oral e Implantología SECOM. Pamplona. 2010.
- Allen MR, Burr DB. The pathogenesis of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: so many hypothesis, so few data. *J Oral Maxillofac Surg.* 2009;67:61–70.
- Freiberger JF. Utility of hiperbaric oxigen in treatment of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *J Oral Maxillofac Surg.* 2009;67 suppl 1:96–106.
- Hansen T, Kunkel M, Kirkpatrick CJ, Weber A. Actinomycetes on infected osteoradionecrosis – underestimated? *Hum Pathol.* 2006;37:61–7.
- Sedghizaded PP, Kumar SK, Gorur A, Schaudinn C, Shuler CF, Costerton JW. Identification of microbial biofilms in osteonecrosis of the jaws secondary to bisfosfonates therapy. *J Oral Maxillofac Surg.* 2008;66:767–75.

Beatriz Vera-Sirera<sup>a</sup>, Ana Pellín-Carcelen<sup>b</sup> y Francisco José Vera-Sempere<sup>c,\*</sup>

<sup>a</sup> Departamento de Estomatología, Universidad de Valencia, Valencia, España

<sup>b</sup> Laboratorio de Patología Molecular, S° Anatomía Patológica, Hospital Universitario La Fe, Valencia, Valencia, España

<sup>c</sup> Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Universitario La Fe, Departamento de Patología, Universidad de Valencia, Valencia, España

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: fco.jose.vera@uv.es (F.J. Vera-Sempere).

1130-0558/\$ – see front matter

© 2011 SECOM. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

doi:10.1016/j.maxilo.2011.07.002