



Presentación inusual de osteonecrosis maxilar con invasión a seno. Caso clínico

Presentation of unusual maxillary osteonecrosis case with sinus invasion. Clinical case

Karla Gabriela Ocampo García,* José Luis Barrera Franco,* Julio Robles Basilio,*
Analy Liduvina Díaz Villafaña,* Luis Alberto García Delgado*

RESUMEN

La osteonecrosis en los maxilares asociada al uso de los bisfosfonatos es una entidad descrita en el 78% de los casos en la mandíbula, aquí presentamos el caso de una paciente con cáncer de mama metastásico a hueso que cursó con osteonecrosis maxilar que invadía a seno. A la solicitud de estudios de imagen rutinarios se identificó lesión en seno maxilar derecho que confirmaba la sospecha clínica. La lesión fue abordada y extirpada quirúrgicamente con hemimaxilectomía de infraestructura, la persistencia de comunicación oroantral fue rehabilitada con un obturador maxilar, lo que permitió buen control de la lesión, evitando la progresión de la misma.

Palabras clave: Osteonecrosis, seno maxilar, bisfosfonatos, cáncer.
Key words: Osteonecrosis, maxillary bosom, bifosfonatos, cancer.

ABSTRACT

Maxillary osteonecrosis associated to biphosphonate use is an entity found in the mandible in 78% of all described cases. The present article presents the case of a female patient with breast cancer with bone metastasis, afflicted with maxillary osteonecrosis with sinus invasion. Routine imaging studies revealed a lesion in the right maxillary sinus which confirmed clinical suspicion. Lesion was surgically approached and removed with infrastructure hemimaxilectomy; oral-antral communication persistence was rehabilitated with a maxillary shutter. This allowed suitable control of the lesion and avoided its progression.

INTRODUCCIÓN

Los bisfosfonatos son compuestos químicos análogos al pirofosfato inorgánico, moduladores del recambio óseo e inhibidores de la reabsorción osteoclástica que están indicados en numerosas patologías óseas como la osteoporosis, enfermedad de Paget, hipercalcemia, mieloma múltiple y metástasis óseas de enfermedades tumorales malignas, entre otras. Los bisfosfonatos tienen un alto grado de unión a la hidroxapatita disminuyendo el recambio celular y remodelado óseo, induciendo la apoptosis de los osteoclastos e inhibiendo la apoptosis de osteocitos, además poseen un efecto antiangiogénico que reduce el factor de crecimiento endotelial, inhibiendo el ciclo celular de los queratinocitos.¹⁻¹²

Este grupo de medicamentos son utilizados para la prevención y el tratamiento de enfermedades con resorción ósea, como la osteoporosis y el cáncer con metástasis ósea, sea éste con o sin hipercalcemia, asociadas al cáncer de mama y de próstata; también se prescriben en la enfermedad de Paget y en otras alteraciones que provocan fragilidad ósea, como la enfermedad renal crónica tratada con diálisis.¹⁻¹²

En cuanto a su mecanismo de acción los bisfosfonatos, en particular el alendronato y el risedronato, son los únicos agentes no hormonales que han demostrado reducir las fracturas vertebrales y las periféricas. Los bisfosfonatos reducen el recambio óseo disminuyendo el número de lugares de remodelado activo donde tiene lugar la resorción excesiva. Los principales mecanismos de acción son el etidronato y el clodronato, que son captados por los osteoclastos y convertidos en análogos tóxicos de ATP, los bisfosfonatos más actuales actúan inhibiendo la farnesildifosfato sintasa, una enzima de la vía de síntesis del colesterol a partir del mevalonato, suprimiendo indi-

* Centro Oncológico Estatal ISSEMyM, Universidad Autónoma del Estado de México.

Recibido: marzo 2016.

Aceptado: mayo 2017.

© 2017 Universidad Nacional Autónoma de México, [Facultad de Odontología]. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Este artículo puede ser consultado en versión completa en <http://www.medigraphic.com/facultadodontologiaunam>

rectamente el proceso de geranil-geranilación de las proteínas, lo que a su vez inhibe la actividad osteoclastica.¹⁻¹²

Existen dos vías de administración: oral e intravenosa. Entre los fármacos disponibles para la administración por vía oral se encuentran el etidronato (dosis única de 400 mg/día, en ciclos de dos semanas, que se repiten cada tres meses), el alendronato (una dosis diaria de 10 mg, o bien en una dosis semanal única de 70 mg) y el risedronato (una dosis diaria de 5 mg) que han demostrado reducir la incidencia de fracturas en un 40 a 60%. Otros bisfosfonatos, como el ibandronato y el pamidronato también disminuyen la frecuencia de fracturas vertebrales, aunque los resultados con el clodronato son dudosos. En cuanto a los intravenosos el líder es el ácido zoledrónico-zoledronato (4 mg como perfusión intravenosa única durante 15 minutos) que inducen un aumento de la densidad mineral ósea, tanto en la columna como en la cadera, ya que se unen a la matriz ósea, disminuyendo la actividad osteoclastica y previniendo la resorción ósea.¹⁻¹²

En general, los bisfosfonatos son fármacos bien tolerados cuando se administran correctamente. Los efectos secundarios relacionados con el aparato digestivo superior son los más frecuentes. Pueden incrementar ligeramente la frecuencia de erosiones y úlceras gástricas y se han descrito también algunos casos de esofagitis y estenosis esofágicas. Raramente se han descrito efectos adversos oculares como la conjuntivitis, escleritis o uveítis. La administración continuada de etidronato puede inhibir la mineralización y causar osteomalacia focal; de ahí que se administre de manera intermitente. Los bisfosfonatos más modernos carecen de este efecto.¹⁻¹²

Se han asociado los bisfosfonatos con la osteonecrosis de la mandíbula. El 60% de los casos ocurrieron después de cirugía dental (del hueso) y ahora se aconseja que se posponga tratamiento hasta después de la operación para evitar la infección. Este último efecto secundario desfavorable es mucho más frecuente al usar los bisfosfonatos por vía intravenosa, generalmente en oncología, siendo su efecto acumulativo. Al quedar el hueso impregnado durante largos años, es discutible el efecto preventivo de la supresión de los mismos.¹⁻¹²

Aunque los bisfosfonatos son muy eficaces, en los últimos años se ha constatado un aumento en el número de casos clínicos en los que el uso de los bisfosfonatos se relaciona con la osteonecrosis de los maxilares; por ello, el odontólogo debe estar muy alerta sobre las posibles complicaciones en los pacientes que los toman. En este sentido, será fundamental la colaboración con el oncólogo y el cirujano maxilofa-

cial, en aquellos pacientes en tratamiento con bisfosfonatos, y tomar las medidas necesarias para la prevención de la osteonecrosis, tales como el control de caries, el empleo de prótesis atraumáticas en la zona lingual y evitar los tratamientos periodontales invasivos e implantes.¹⁻¹²

La osteonecrosis tiene origen multifactorial como la alteración en el equilibrio óseo, inhibición del ciclo celular de los queratinocitos, la disminución de la angiogénesis, así como la sobreinfección de la flora bacteriana oral y los microtraumatismos de los maxilares. Se presenta con mayor frecuencia en un rango de edad de 56-71 años, en el sexo femenino. De acuerdo con diferentes estudios es más frecuente la afección mandibular en un 78%, posiblemente por ser un hueso de menor irrigación que el maxilar, además de estar irrigada por una arteria terminal; la afección a la maxila se observa en el 16% y en ambos sitios en un 5%. La presentación típica es una zona de exposición ósea de dimensiones variables indolora y con tumefacción de los tejidos blandos adyacentes, además puede haber olor fétido, ulceración, sensibilidad dental, ardor, movilidad dental, parestesias, deformidad, dificultad para comer, hablar, limitación en la higiene bucal, fiebre y adenopatías submandibulares dolorosas no adheridas. Los estudios de imagen no son específicos. La radiografía convencional, la tomografía computarizada y la resonancia magnética exhiben lesiones osteolíticas con compromiso de corticales, que se alternan con zonas de osteosclerosis y ocasionalmente edema en el tejido blando, definiendo su extensión. Por lo que para emitir un diagnóstico es indispensable el estudio histopatológico.²⁻¹⁵

En este artículo se reporta un caso clínico diagnosticado en el Centro Oncológico Estatal ISSEMyM, en el Servicio de Prótesis Maxilofacial, donde se presenta una variante anatómica y una evolución inusual de la osteonecrosis maxilar haciendo énfasis en los conceptos actuales sobre el tema y evaluando la importancia del diagnóstico oportuno.

CASO CLÍNICO

Femenino de 62 años con diagnóstico de carcinoma ductal infiltrante de mama izquierda estadio clínico IIB, sometida a mastectomía radical modificada, con suma de SBR de 9 con 18/18 ganglios con metástasis; la cual recibió radioterapia y posteriormente quimioterapia a base de tres ciclos de adriamicina-ciclofosfámido, cinco ciclos de Gemzar-5-fluorouracilo, tres ciclos de taxotere y seis ciclos de paclitaxel-carboplatino, la paciente suspende tratamiento de quimioterapia en mayo 2005 por toxicidad hepática y entra a vigilancia.

En enero 2008 se documenta metástasis óseas en región parietofrontal izquierda de cráneo y cuerpo vertebral L1 por lo que la paciente recibió siete ciclos de ácido zoledrónico.

En marzo 2008 acude al Servicio de Prótesis Maxilofacial (*Figura 1*), presentando una exposición ósea de 1 cm de diámetro aproximadamente, en la región maxilar derecha, de aspecto necrótico y con eritema de los tejidos circundantes sin ninguna sintomatología. Se solicita ortopantomografía y gammagrama óseo para descartar metástasis y se inició con lavados óseos desnudando el hueso necrótico para curetearlo (eliminándolo parcialmente para biopsia incisional) y se prescribe antibioterapia combinada (ciprofloxacino y clindamicina).

El resultado histopatológico reportó necrosis focal con inflamación crónica y aguda ulcerada asociada con microorganismos morfológicamente compatibles con *Actinomyces*, compatible con osteomielitis aguda y crónica, el gammagrama óseo reportó aumento del recambio celular compatible con inflamación y en las imágenes radiográficas de la ortopantomografía y la anteroposterior de cráneo (*Figuras 2 y 3*) se observa lesión invasiva a seno maxilar derecho (*Cuadro I*).

En mayo 2009 la paciente fue sometida a resección quirúrgica amplia (hemimaxilectomía de infraestructura) con legrado del seno maxilar derecho con cierre parcial del hueso desnudado con membranas de colágeno (*Figura 4*), y persistencia de comunicación oroantral que posteriormente (julio 2009) fue rehabilitada protésicamente con el uso de un obturador maxilar, lo que permitió buen control de la lesión. Actualmente, la paciente se encuentra en seguimiento realizando lavados a base de solución inyectable estéril en el consultorio y colutorios diarios a base de bencidamina, con lo que se logró mantener a la paciente libre de infección y asintomática.



Figura 1. Presentación clínica de la lesión con edema circunscrito.

DISCUSIÓN

La osteonecrosis relacionada con los bisfosfonatos afecta en el 66.9% al sexo femenino con una mediana de edad de 65 años, de acuerdo con un metaanálisis realizado por Fresco y cols. 2005.¹⁴⁻¹⁶

De acuerdo con diversos estudios, los sitios más afectados son la mandíbula en el 78%, la maxila en un 16% y ambos en un 5%, con lo cual la casuística de presentación maxilar de nuestro caso aunada a la afectación a supraestructura se reduce ampliamente, no encontrando reportes de la misma.^{3,7,9,13-16}

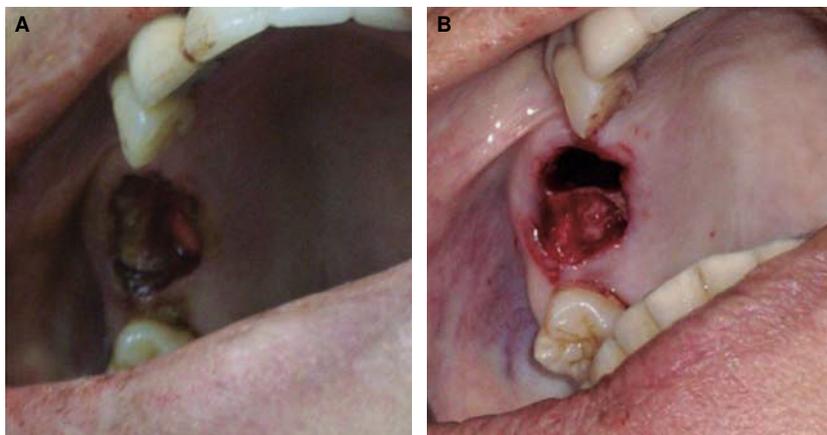
Los reportes indican que la osteonecrosis inducida por bisfosfonatos es tiempo-dosis dependiente, con un margen de tiempo que va desde los cuatro meses de iniciado el tratamiento con una incidencia del 1.5% que aumenta al 10% luego de tres años.³



Figura 2. Imagen ortopantomográfica de la lesión con pérdida de continuidad del piso de seno maxilar derecho.



Figura 3. Proyección radiográfica anteroposterior donde se observa la gran pérdida ósea en maxilar derecho.

**Figura 4.**

A) Lesión ósea al momento quirúrgico. **B)** Imagen posquirúrgica a la inserción de las membranas de colágeno, previo cierre parcial.

Cuadro I. Características de los pacientes.

| Edad | Sexo | Localización | Patología oral asociada | Factores de riesgo |
|------|-----------|------------------------------------|--|---|
| 68 | Femenino | Maxilar Unilateral | Infección periodontal Infección periapical | Ninguno |
| 67 | Masculino | Maxilar Bilateral | Celulitis serosa Caries 4º grado Infección periapical Infección periodontal | Alcoholismo Tabaquismo |
| 55 | Femenino | Maxilar Bilateral | Infección periodontal Caries | Prótesis removible |
| 54 | Masculino | Maxilar Mandíbula | Infección periodontal | Prótesis removible Alcoholismo Tabaquismo |
| 62 | Femenino | Maxilar Unilateral | Ninguna | Ninguna |
| 54 | Femenino | Mandibular anterior | Ninguna | Prótesis total |
| 67 | Masculino | Mandibular posterior Unilateral | Caries de 3er y 4º grado Infección periapical | Ninguno |

El diagnóstico de esta patología en pacientes comórbidos se apoya en el uso de la historia clínica, estudios de imagen, aunque éstos han demostrado no ser específicos, valorar clínicamente las características propias de la lesión y llevar a cabo un estudio histopatológico por medio de la biopsia.^{2,5,10}

El aumento en la incidencia de la osteonecrosis asociada al uso de bisfosfonatos es proporcional al incremento en el uso de estos fármacos en la medicina actual por su eficacia demostrada en el tratamiento de diversas patologías.^{3,5,8}

Los pacientes que deban ser sometidos a tratamiento con bisfosfonatos deberán llevar a cabo previo, durante y posterior al mismo, un examen oral minucioso que disminuya los factores de riesgo, diagnostique oportunamente y atenúe las complicaciones de la osteonecrosis en huesos maxilares. El

mejor tratamiento en medicina sigue siendo la prevención.^{3,14}

El tratamiento de la osteonecrosis se ha sugerido con enjuagues con digluconato de clorhexidina al 0.12%, antibioticoterapia combinando amoxicilina y metronidazol clindamicina, amoxicilina/ácido clavulánico, la intervención quirúrgica para eliminar el tejido óseo necrótico, debridamientos limitados, uso de analgésicos no esteroideos (ibuprofeno, nimesulide, naproxeno, diclofenaco y ketorolaco), pasta dental y colutorio con clorhidrato de bencidamina y una solución antiséptica bucal con pH neutro (Estericide). Todo esto irá demarcado primero por la estadificación de la osteonecrosis individualizando a cada paciente para la elección del tratamiento.^{6,11-13}

La paciente reportada en nuestro caso fue tratada mediante el uso de antibióticos (ciprofloxacino, amoxici-

Cuadro II. Características del tratamiento previo a la osteosis.

| Diagnóstico oncológico | Indicación del tratamiento con bisfosfonato | Bisfosfonato utilizado | Dosis | Tiempo de aparición de la osteonecrosis |
|-------------------------------------|---|------------------------|----------------------|---|
| Ca. de mama IIB | Metástasis ósea | Ácido zoledrónico | 10 aplicaciones/4 mg | Después de la 6ª aplicación del ácido zoledrónico |
| Mieloma múltiple IgA SD IIIA EC III | Enfermedad ósea | Ácido zoledrónico | 12 aplicaciones/4 mg | 10 meses después de terminar el tratamiento con bisfosfonatos |
| Ca. de mama EC I | Osteoporosis | Ácido zoledrónico | 12 aplicaciones/4 mg | 9 meses después de terminar el tratamiento con bisfosfonatos |
| Ca. de próstata EC IV | Metástasis ósea | Ácido zoledrónico | 5 aplicaciones/4 mg | Después de su 2ª aplicación de ácido zoledrónico |
| Ca. de mama EC IIB | Metástasis ósea | Ácido zoledrónico | 14 aplicaciones/4 mg | Después de su 14ª aplicación de ácido zoledrónico |
| Ca de mama EC IV | Metástasis ósea | Ácido zoledrónico | 12 aplicaciones/4 mg | 12 meses después de terminar el tratamiento con bisfosfonatos |
| Ca de próstata EC IV | Metástasis ósea | Ácido zoledrónico | 12 aplicaciones/4 mg | Después de la 6ª aplicación del ácido zoledrónico |

lina y clindamicina) en el lapso inmediato al diagnóstico de osteonecrosis con la realización de lavados del área de hueso expuesto con isodine más solución inyectable estéril, la sintomatología se controló con el uso de colutorios diarios de bencidamina, la remoción quirúrgica del hueso necrótico y el curetaje a seno maxilar seguido del cierre del defecto con membranas de colágeno, manteniendo la comunicación oroantral que posteriormente se rehabilitó con el uso de un obturador maxilar.

CONCLUSIONES

Esta evidencia sugiere que el hueso alveolar puede estar afectado antes e independientemente de los factores de riesgo documentados y que el avance de la patología denominada osteonecrosis asociada al uso de bisfosfonatos, depende de los factores de comorbilidad de cada paciente (*Cuadro II*). Los factores de riesgo comúnmente asociados con la presentación de la osteonecrosis maxilar deriva de procedimientos odontológicos, entre los más comunes se incluyen procedimientos por trauma previo, mala higiene bucal, enfermedad periodontal o infecciones periapicales. La alta frecuencia de estas patologías orales que afectan al hueso en nuestra población debe crear un ambiente preventivo, puesto que las mismas provocan infecciones óseas de etiología dentaria, con lo cual se hace necesario un recambio celular mayor en los maxilares, lo cual no puede darse puesto que se encuentra disminuido por la acción de los bisfosfonatos, además de que estos fármacos presentan un efecto antiangiogénico que provoca disminución del factor de crecimiento de endotelios deteriorando la cicatrización. La incerti-

dumbre sobre este tema hace necesario su esclarecimiento a través de diversas líneas de investigación que permitan obtener los conocimientos que permitan ofrecer a los pacientes una mejor calidad de vida.^{2,13,16}

Agradecimientos

Al Centro Oncológico Estatal ISSEMyM por su apoyo incondicional para la elaboración de esta investigación.

Al CD Julio Robles Basilio Director de la UAEM por su cordial y desinteresada atención para con esta investigación.

REFERENCIAS

- Mareque J, García-Linares J, Ferres E, Raspall G. Osteonecrosis de los maxilares asociada a bifosfonatos. *Dentum (Barc.)*. 2007; 7 (4): 149-152.
- Escobar-López EA, López-López J, Marques-Soares MS, Chimenos-Küstner E. Osteonecrosis de los maxilares asociada a bifosfonatos: revisión sistemática. *Av Odontoestomatol*. 2007; 23 (2): 91-101.
- Sarmiento LAK. Bisfosfonatos y su asociación a necrosis maxilo-mandibular. *Revista Científica*. 2006; 12 (1): 62-68.
- Cuevas V, Martínez I, Fernández M, Zamora M, Álamo O. Osteonecrosis del maxilar en paciente con mieloma múltiple tratado con bisfosfonatos. *Revista Electrónica Biomédica*. 2006; 3: 14-28.
- García F, Torres E, Pereira M, Jiménez R, Torres D, Gutiérrez JL. Osteonecrosis mandibular relacionadas con el uso de bifosfonatos. Protocolo de actuación y casos clínicos. *Revista SECIB On Line*. 2008; 1: 16-28.
- Disponible en: http://www.implantopedia.org/index.php/Osteoquimionecrosis_mandibular_asociada_a_bifosfonatos#column-one [citado septiembre 2008]
- Carneiro E, Vibhute P, Montazem A, Som PM. Bisphosphonate-associated mandibular osteonecrosis. *Am J Neuroradiol*. 2006; 27: 1096-7.

8. Purcell PM, Boyd IW. Bisphosphonates and osteonecrosis of the jaw. *Med J Aust.* 2005; 182 (8): 417-418.
9. Sánchez A. Bifosfonatos: ¿por cuánto tiempo? *Actualiz Osteología.* 2006; 2 (2): 86-88.
10. Pereira M, Torres E, Gutiérrez JL. Necrosis maxilares en pacientes tratados con Bifosfonatos. *Revista SECIB On Line.* 2006; 4: 36-43.
11. Ibieta-Zarco B, Mervitch-Sigal N, Flores-Miranda MM, Mohar-Betancourt A. Nueva opción analgésica en el tratamiento de osteonecrosis mandibular secundaria al uso de bisfosfonatos. *Cancerología.* 2008; 3: 89-94.
12. Pastor D, Garatea J, Martino R, Etayo A, Sebastián C. Osteonecrosis maxilar y bifosfonatos. Reporte de tres casos. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2006; 11: E76-E79.
13. Jaimes M, Oliveira GR, Olate S, Albergaria-Barbosa JR. Bifosfonatos asociado a osteonecrosis de los maxilares: Revisión de la literatura. *Av Odontostomatol.* 2008; 24 (3): 219-226.
14. Carranza-Lira S. Osteonecrosis mandibular asociada a bisfosfonatos. *Ginecol Obstet Mex.* 2007; 75 (11): 655-660.
15. Fresco RE, Ponte-Fernández N, Aguirre-Urizar JM. Bisfosfonatos y patología oral II. Osteonecrosis maxilar: Revisión de la literatura hasta 2005. *Med. Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2006; 11 (6): 456-461.
16. Bagán JV, Diz-Dios P, Gallego L, Infante-Cossío P, Jiménez Y, Junquera LM et al. Recomendaciones para la prevención de la osteonecrosis de los maxilares (ONM) en pacientes con cáncer tratados con bisfosfonatos intravenosos. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2008; 13 Supl 3: 161-167.

Dirección para correspondencia:
Karla Gabriela Ocampo García
E-mail: pmfcoe@hotmail.com