OSTEOQUIMIONECROSIS DE LOS MAXILARES POR BISFOSFONATOS

Marta Camps Raga[a], *Silvia Martí Álamo*[b], *Manal Harb Adluni*[c], *Carla Labéguère Ferrero*[c]

Fechas de recepción y aceptación: 15 de abril de 2011, 19 de mayo de 2011

Resumen: La osteoquimionecrosis de los maxilares por bisfosfonatos (ONM) es una complicación por el tratamiento con estos fármacos. Se define como la exposición de hueso necrótico en la región maxilofacial, que persiste durante más de ocho semanas, en un paciente sometido a terapia con bisfosfonatos. Se trata de una complicación descrita hace relativamente pocos años, ya que las primeras series de casos fueron publicadas en el 2003, pero de gran interés porque supone un problema global. Los maxilares son los únicos huesos afectados, y se ha observado una predilección por la mandíbula, concretamente la zona de los molares.

Los bisfosfonatos son unos fármacos ampliamente utilizados para el tratamiento de enfermedades malignas y osteoporosis. La incidencia exacta de la ONM es desconocida actualmente; las cifras varían mucho en función del estudio analizado, y oscilan entre el 1,8 y el 12% en el caso de los bisfosfonatos intravenosos. El tratamiento con bisfosfonatos por vía oral implica un riesgo mucho menor de desarrollo de ONM (entre 1/10.000 y <1/100.000 pacientes por año de tratamiento).

El factor de riesgo más frecuente de desarrollo de una ONM es el antecedente de extracciones dentales, aunque en muchos casos esta complicación aparece de forma espontánea.

[a] Profesora de Medicina Oral de la Universidad Católica de Valencia "San Vicente Mártir". Vicedecana de Odontología de la Facultad de Medicina de la Universidad Católica de Valencia "San Vicente Mártir".

E-mail: marta.camps@ucv.es.

[b] Profesora de Medicina Oral de la Universidad Católica de Valencia "San Vicente Mártir".

[c] Alumnas del grado de Odontología en la Universidad Católica de Valencia "San Vicente Mártir".

El tratamiento de esta complicación es complicado y en ocasiones controvertido, por lo que cobra importancia la prevención.

Palabras clave: osteonecrosis de la mandíbula, vifosfonatos, ¿la incidencia?, ¿la prevención?, ¿el tratamiento?

Abstract: Osteonecrosis of the jaw (ONJ) is a known complication of Biphosphonate treatment. ONJ is defined as the exhibition of necrotic bone in the maxillofacial region during more than eight weeks in a patient receiving Biphosphonate treatment. This complication has been recently described and the first reports are dated on 2003, but its interest is big due to its repercussion. Maxillaries are the only affected bones, being the jaw, specially the molar area, the most frequently affected.

Biphosphonates are widely used in cancer and osteoporosis. The real incidence of ONJ in currently unknown, ranging from 1,8% to 12% in the case of intravenous treatment and differing hugely depending on the report. Oral treatment leads to a lower rate of ONJ (between 1/10.000 and <1/100.000 patients per year of treatment).

The main risk factor for the development of ONJ is a previous tooth extraction, although in many cases this complication occurs spontaneously.

Treatment of this complication is still controversial and not easy. Therefore, prevention is crucial.

Keywords: osteonecrosis of the jaw, viphosphonates, incidence?, prevention?, treatment?

Introducción

La osteonecrosis de los maxilares se ha documentado en la literatura en los últimos 150 años, y se ha catalogado como una necrosis ósea, consecuencia de una amplia variedad de factores locales y sistémicos que comprometen el riego sanguíneo. Se ha asociado con contaminantes ambientales, enfermedades preexistentes y radioterapia, así como con diversos medicamentos (Mariotti).

La osteoquimionecrosis de los maxilares por bisfosfonatos (ONM) es una complicación por el tratamiento con estos fármacos. La AAOMS (American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons) la define como la presencia de una exposición de hueso necrótico en la región maxilofacial, que persiste durante más de ocho semanas, en un paciente sometido a terapia con bisfosfonatos y en ausencia de antecedentes de radiación en los maxilares. La ONM es una forma particular de osteomielitis crónica, de lenta progresión y sin tendencia a la curación espontánea (2). La imagen clínica y radiográfica

de esta complicación es similar a la observada en pacientes que han recibido radioterapia en la zona cervicofacial –cuadro denominado osteorradionecrosis– (3).

Objetivos

El objetivo de este trabajo es realizar una revisión de la literatura y puesta al día sobre la osteoquimionecrosis de los maxilares por bisfosfonatos, así como sintetizar las pautas de manejo recomendadas en los pacientes en riesgo o que ya han desarrollado esta complicación.

Material y métodos

Para esta revisión bibliográfica se emplearon tanto libros relacionados con la materia como artículos de la base de datos PubMed-Medline.

Para la búsqueda de artículos se aplicaron los límites de idioma (español o inglés) y de publicación en los últimos 10 años. Se emplearon las siguientes palabras clave: *bisphosphonate osteonecrosis jaws*, *bisphosphonate osteonecrosis etiology*, *oral bisphosphonate osteonecrosis*, *intravenous bisphosphonate osteonecrosis* y *dental management bisphosphonate osteonecrosis*. Y se complementó con la búsqueda manual de artículos.

Resultados

Tras realizar la búsqueda, se seleccionó un libro especializado en la materia y 22 artículos de la base de datos PubMed-Medline.

Historia

En el año 2003, Marx publicó las primeras series de casos de osteonecrosis de los maxilares con sospecha de la influencia de los bisfosfonatos. Desde entonces se han realizado numerosos estudios que verifican las sospechas de este autor, constatando la relación directa entre la toma de bisfosfonatos y el desarrollo de la ONM. Los autores coinciden en que esta complicación se produciría con más frecuencia tras el tratamiento con bisfosfonatos intravenosos que orales (4, 5 y 6).

La osteoquimionecrosis no fue descrita hasta finales de los años noventa. La primera mención de la existencia de una posible relación entre la exposición a bisfosfonatos y la hasta entonces denominada "necrosis ósea avascular debida a medicamentos" se encuentra en un libro sobre patología oral publicado por Marx en el año 2000 (3).

Tras la publicación de la primera serie de 36 casos de Marx en el 2003 (7), se presentó la de Ruggiero en el 2004 (63 casos) (8). A partir del 2005 se empezaron a presentar múltiples series de casos y estudios prospectivos, que aportaron una estimación de la incidencia de esta complicación en la población en riesgo. Sin embargo, las cifras aportadas son muy variables (3).

Las pautas para el tratamiento de la ONM no se empiezan a difundir hasta aproximadamente cuatro años después de la descripción de la osteoquimionecrosis por bisfosfonatos. En el 2006, la American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons (2) elaboró una pauta sobre el concepto y el manejo de la ONM que sigue siendo hoy en día el documento más detallado al respecto (3). Posteriormente, se han presentado las propuestas terapéuticas de Ruggiero y cols. (9) y de Bagán y cols. (10).

Uso de los bisfosfonatos

Los bisfosfonatos son unos fármacos ampliamente utilizados para el tratamiento de enfermedades malignas (cáncer de mama, próstata, pulmón o riñón, y mieloma múltiple) y de la osteoporosis, entre otras patologías. En el caso de las enfermedades malignas, se administran por vía intravenosa, y persiguen evitar la hipercalcemia y el desarrollo de metástasis óseas en pacientes con mieloma múltiple y carcinoma de mama metastásico, entre otras patologías. En el caso de la osteoporosis, los bisfosfonatos se suelen administrar por vía oral (4 y 11).

Se clasifican en:

- Bisfosfonatos no nitrogenados (de primera generación).
  - Etidronato (Didronel®)
  - Clodronato (Bonefos®)
  - Alendronato (Fosamax®)
- Bisfosfonatos nitrogenados (de segunda generación). Son mucho más potentes.
  - Ibandronato (Boniva®)
  - Risendronato (Actonel®)
  - Pamindronato (Aredia®)
  - Zolendronato o ácido zolendrónico (Zometa®) (11)

Incidencia

La incidencia exacta de la ONM es desconocida actualmente. En el tratamiento con bisfosfonatos intravenosos, los valores obtenidos en los diferentes estudios oscilan entre el 1,8 y el 12% (11).

Los pacientes en tratamiento con bisfosfonatos intravenosos presentarán menor riesgo: entre 1/10.000 y <1/100.000 pacientes por año de tratamiento (12).

Etiopatogenia

Los bisfosfonatos son fármacos inhibidores de la actividad osteoclástica. Su mecanismo de acción no es del todo conocido, aunque existen diversas hipótesis al respecto. Éstas lo atribuyen a la inhibición del desarrollo de los osteoclastos a partir de los monocitos, al aumento de la apoptosis de éstos, a la estimulación del factor inhibidor de los osteoclastos, a la inhibición del desarrollo de estas células a partir de la médula ósea, a la reducción de su actividad o a la regulación a la baja de las metaloproteinasas de la matriz. El resultado de esta disminución de la actividad osteoclástica es la reducción de la reabsorción ósea. Este efecto justifica su uso terapéutico, al reducir la hipercalcemia producida por algunos tumores malignos y la osteolisis en las metástasis óseas y algunos casos de enfermedad de Paget (7).

La actividad metabólica normal del hueso implica la acción de los osteoclastos, que reabsorben el hueso no vital (constituido por los osteocitos que han sobrepasado su vida media) y liberan sustancias estimulantes para la formación de nuevo hueso. Éstas producen en último término la diferenciación de las células madre en osteoblastos activos. La alteración de este proceso fisiológico de remodelado resulta en la acumulación de osteocitos no vitales y la producción de microfracturas de la matriz colágena antigua (7).

Factores de riesgo

El factor desencadenante más común es el antecedente de una exodoncia (77,7% en la serie de Marx) (7), así como la enfermedad periodontal y los traumatismos dentales, teniendo siempre en cuenta que estamos ante pacientes en tratamiento con bisfosfonatos más comúnmente intravenosos (2 y 13).

El riesgo de desarrollo de una ONM también aumenta con la potencia del bisfosfonato –el ácido zoledrónico es el más potente– (2), la dosis y el tiempo de tratamiento (2 y 14).

Otros factores descritos son: el tratamiento concomitante con corticosteroides (15), la diabetes mellitus, el hábito tabáquico (2 y 16), la mala higiene oral (13), la obesidad, factores genéticos (2) y factores de roce, como las prótesis dentales (17).

Clínica

La ONM presenta una serie de manifestaciones muy características que la hacen fácilmente reconocible por la clínica. La realización de pruebas complementarias es recomendable, pero no imprescindible para establecer su diagnóstico (7, 18 y 19).

Los principales signos y síntomas clínicos son: dolor intenso y persistente (aunque en estadios iniciales el paciente puede estar asintomático), áreas de exposición de hueso necrótico (con frecuencia, varias) acompañadas de movilidad dental, halitosis, tumefacción mucosa, eritema y ulceración, abscesos y fístulas –que drenan hacia la cavidad oral o bien hacia la piel de la cara o el cuello–. Como complicación grave, se ha observado el desarrollo de fracturas óseas patológicas (4, 20 y 21), comunicación con los senos maxilares, etc. (21).

Las lesiones orales son clínicamente similares a otros procesos patológicos habituales en la cavidad oral, como abscesos dentales, úlceras por decúbito debidas al roce de prótesis u osteomielitis (7), así como a la osteorradionecrosis secundaria a la radioterapia aplicada en el área cervicofacial (3).

Estas exposiciones de hueso avascular afectan principalmente a la mandíbula, al hueso maxilar o a ambos. Marx (7), en su serie de 36 casos, determinó la afectación de la mandíbula en un 80,5%, del maxilar en un 14% y de ambos huesos en un 5,5%. Estudios posteriores han confirmado esta mayor predilección por la mandíbula, concretamente la zona de los molares (19).

Pruebas complementarias

Habitualmente, las alteraciones radiográficas no son evidentes hasta que la afectación ósea está muy avanzada, por lo que en los estadios iniciales de ONM no se detectarán cambios. Las manifestaciones radiográficas iniciales pueden simular una enfermedad periodontal, mientras que las avanzadas son compatibles con una osteomielitis, o bien un tumor primario o una metástasis ósea, en el caso de pacientes oncológicos. También se ha observado, tras la exposición prolongada a bisfosfonatos intravenosos, una osteoesclerosis, principalmente de la lámina dura (9).

Tratamiento

Los objetivos del tratamiento de los pacientes con un diagnóstico establecido de ONM son: eliminar el dolor, controlar la infección de los tejidos blandos y duros (2) y minimizar la progresión o aparición de necrosis ósea (2, 16).

Para establecer las pautas de tratamiento de la ONM, Ruggiero y cols. (9), en el 2006, propusieron una clasificación en 3 estadios (tabla 1).

Tabla 1. Pautas de tratamiento de la ONM según Ruggiero y cols. (2006) (9)

Estadio	**Clínica**	**Tratamiento**
Estadio 1	Exposición de hueso necrótico. Asintomático.	Enjuagues diarios con colutorio de clorhexidina al 0,12%. Seguimiento.
Estadio 2	Exposición de hueso necrótico. Dolor e infección.	Enjuagues diarios con colutorio de clorhexidina al 0,12%. Antibioticoterapia. Analgesia. Seguimiento.
Estadio 3	Exposición de hueso necrótico. Dolor e infección, acompañado de uno o más de los siguientes signos: fractura patológica, fístula extraoral u osteolisis que se extiende al borde inferior.	Enjuagues diarios con colutorio de clorhexidina al 0,12%. Antibioticoterapia. Analgesia. Cirugía amplia con resección del hueso necrótico. Seguimiento.

Posteriormente, Bagán y cols. (10) proponen una modificación de la anterior clasificación, al observar que en ocasiones algunos pacientes no presentan exposición de hueso necrótico, sino una pequeña fístula a través de la cual sale contenido purulento (acompañada o no de dolor). Tras su evolución, lo habitual es que se genere una ulceración. Entonces sí es posible que se visualice el hueso necrótico.

Además, dividen el estadio 2 en función de la posibilidad de controlar la ONM con los tratamientos conservadores anteriormente propuestos (tabla 2).

Tabla 2. Pautas de tratamiento de la ONM según Bagán y cols. (2009) (10)

Estadio	Clínica	Tratamiento
Estadio 1	Exposición de hueso necrótico o bien pequeña ulceración en la mucosa oral. Asintomático.	Enjuagues diarios con colutorio de clorhexidina al 0,12%. Seguimiento.
Estadio 2	*a*) Exposición de hueso necrótico o pequeña fístula oral. Sintomático: dolor e infección. Se controla con los tratamientos conservadores.	Enjuagues diarios con colutorio de clorhexidina al 0,12%. Antibioticoterapia. Analgesia. Seguimiento.
	b) Misma clínica que la *a*), pero con la imposibilidad de controlarlo con tratamientos conservadores.	Enjuagues diarios con colutorio de clorhexidina al 0,12%. Antibioticoterapia. Analgesia. Cirugía con la eliminación de la zona de necrosis ósea. Seguimiento.
Estadio 3	Exposición de hueso necrótico. Sintomático: dolor, infección. Uno o más de estos signos: fractura patológica, fístula extraoral u osteolisis que se extiende al borde inferior.	Enjuagues diarios con colutorio de clorhexidina al 0,12%. Antibioticoterapia. Analgesia. Cirugía amplia con resección del hueso necrótico. Seguimiento.

Dada la dificultad del manejo de los pacientes con ONM, se hace hincapié en la prevención (2). A continuación se detallan las consideraciones para el tratamiento odontológico de los pacientes en tratamiento actual o próximo con bisfosfonatos.

Consideraciones odontológicas generales *antes* del tratamiento con bisfosfonatos

En primer lugar, habrá que distinguir entre los pacientes que van a ser tratados con bisfosfonatos orales y aquellos a los que se les van a administrar bisfosfonatos intravenosos, dado que los primeros implican un riesgo de desarrollo de ONM mucho menor.

Así, antes del tratamiento con bisfosfonatos, el paciente debería sometersе a un examen oral completo. Tendrán que eliminarse los factores irritativos y los posibles focos de infección. Se realizarán, siempre que se pueda, tratamientos odontológicos conservadores, aunque en los dientes con pronóstico dudoso será preferible la exodoncia. En el caso de tener que practicar extracciones dentales o cirugías, se realizarán a ser posible con la suficiente antelación para permitir la cicatrización de los tejidos antes del tratamiento con bisfosfonatos (2 y 16).

Por último, siempre deberá informarse al paciente del virtual desarrollo de una ONM, y se obtendrá su consentimiento informado si van a realizarse tratamientos odontológicos de riesgo.

Manejo odontológico del paciente *durante* el tratamiento con bisfosfonatos intravenosos

Se aconseja la revisión de la cavidad oral como mínimo cada seis meses.

Deben realizarse detartrajes para eliminar el factor irritativo que suponen la placa bacteriana y el cálculo. Los tratamientos conservadores (obturaciones, endodoncias, tallados) no están contraindicados.

Los tratamientos invasivos, tales como la cirugía periodontal, la colocación de implantes, las exodoncias y la ortodoncia, están contraindicados, y siempre y cuando sea posible se evitarán. El raspado y alisado radicular pueden realizarse, pero tomando precauciones especiales (11).

Manejo odontológico del paciente *durante* el tratamiento con bisfosfonatos orales

Se realizarán las revisiones orales con la misma frecuencia que si se tratara de pacientes sanos.

No hay tratamientos odontológicos contraindicados en estos pacientes. Los tratamientos que implican cierto riesgo son: el raspado y alisado radicular, la cirugía periodontal, la colocación de implantes, las exodoncias y la ortodoncia. En el caso de que deba practicarse alguno de los anteriores, se tomarán medidas especiales, siempre y cuando el paciente esté en tratamiento con bisfosfonatos orales más de tres años y/o con inmunosupresores concomitantes (11).

Conclusiones

La osteonecrosis de los maxilares por bisfosfonatos es una complicación no demasiado frecuente pero de importantes consecuencias clínicas y difícil tratamiento.

Los odontólogos deben ser conocedores de esta situación, así como de las consideraciones odontológicas especiales que precisan estos pacientes. Asimismo, sería deseable, para minimizar el riesgo de desarrollo de una ONM, que antes de empezar el tratamiento con bisfosfonatos se remitiera a estos pacientes a su odontólogo, con el fin de llevar a cabo un examen oral completo y realizar los tratamientos necesarios para conseguir en éstos una salud oral óptima.

Bibliografía

1. Mariotti A. Bisphosphonates and osteonecrosis of the jaws. J Dent Educ. Agosto de 2008; 72(8): 919-29.
2. Ruggiero SL, Dodson TB, Assael LA, Landesberg R, Marx RE, Mehrotra B. Task Force on Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws, American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw - 2009 update. Aust Endod J. Diciembre de 2009; 35(3): 119-30.
3. Ruggiero SL. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ): initial discovery and subsequent development. J Oral Maxillofac Surg. Mayo de 2009; 67(5, supl.): 13-8.
4. Bagan JV, Jiménez Y, Hernández S, Murillo J, Díaz JM, Poveda R et al. Osteonecrosis of the jaws by intravenous bisphosphonates and osteoradionecrosis: a comparative study. Med Oral Patol Oral Cir Bucal. Diciembre de 2009 1; 14(12): e616-9.
5. Marx RE. Reconstruction of defects caused by bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws. J Oral Maxillofac Surg. Mayo de 2009; 67(5, supl.): 107-19.
6. Tarassoff P, Csermak K. Avascular necrosis of the jaws: risk factors in metastatic cancer patients. J Oral Maxillofac Surg. Octubre de 2003; 61(10): 1238-9.
7. Marx RE. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. J Oral Maxillofac Surg. Septiembre de 2003; 61(9): 1115-7.
8. Ruggiero SL, Mehrotra B, Rosenberg TJ, Engroff SL. Osteonecrosis of the jaws associated with the use of bisphosphonates: a review of 63 cases. J Oral Maxillofac Surg. Mayo de 2004; 62(5): 527-34.

9. Ruggiero SL, Fantasia J, Carlson E. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: background and guidelines for diagnosis, staging and management. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. Octubre de 2006; 102(4): 433-41. Versión electrónica: 31 de julio de 2006.
10. Bagan JV, Jiménez Y, Díaz JM, Murillo J, Sanchís JM, Poveda R et al. Osteonecrosis of the jaws in intravenous bisphosphonate use: Proposal for a modification of the clinical classification. Oral Oncol. Julio de 2009; 45(7): 645-6. Versión electrónica: 19 de agosto de 2008.
11. Bagán Sebastián JV. Osteonecrosis de los maxilares por bisfosfonatos. Medicina Oral, S. L.; 2008.
12. Khosla S, Burr D, Cauley J, Dempster DW, Ebeling PR, Felsenberg D et al. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. J Bone Miner Res. Octubre de 2007; 22(10): 1479-91.
13. Cartsos VM, Zhu S, Zavras AI. Bisphosphonate use and the risk of adverse jaw outcomes: a medical claims study of 714,217 people. J Am Dent Assoc. Enero de 2008; 139(1): 23-30.
14. Sedghizadeh PP, Kumar SK, Gorur A, Schaudinn C, Shuler CF, Costerton JW. Microbial biofilms in osteomyelitis of the jaw and osteonecrosis of the jaw secondary to bisphosphonate therapy. J Am Dent Assoc. Octubre de 2009; 140(10): 1259-65.
15. Grbic JT, Landesberg R, Lin SQ, Mesenbrink P, Reid IR, Leung PC et al. Incidence of osteonecrosis of the jaw in women with postmenopausal osteoporosis in the health outcomes and reduced incidence with zoledronic acid once yearly pivotal fracture trial. J Am Dent Assoc. Enero de 2008; 139(1): 32-40.
16. Edwards BJ, Hellstein JW, Jacobsen PL, Kaltman S, Mariotti A, Migliorati CA et al. 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. Diciembre de 2008; 139(12): 1674-7. Erratum in: J Am Dent Assoc. Mayo de 2009; 140(5): 522.
17. Kyrgidis A, Vahtsevanos K. Letter to the editor: novel evidence on bisphosphonate related osteochemonecrosis of the jaws suggests tooth extractions and overdentures as risk factors. Med Oral Patol Oral Cir Bucal. 1 de enero de 2009; 14(1): E1-2.
18. Marx RE, Cillo JE Jr, Ulloa JJ. Oral bisphosphonate-induced osteonecrosis: risk factors, prediction of risk using serum CTX testing, prevention, and treatment. J Oral Maxillofac Surg. Diciembre de 2007; 65(12): 2397-410.
19. Pazianas M, Miller P, Blumentals WA, Bernal M, Kothawala P. A review of the literature on osteonecrosis of the jaw in patients with osteoporosis treated with oral

bisphosphonates: prevalence, risk factors, and clinical characteristics. Clin Ther. Agosto de 2007; 29(8): 1548-58.

20. Bagan J, Scully C, Sabater V, Jiménez Y. Osteonecrosis of the jaws in patients treated with intravenous bisphosphonates (BRONJ): A concise update. Oral Oncol. Julio de 2009; 45(7): 551-4. Versión electrónica: 28 de febrero de 2009.
21. Walter C, Al-Nawas B, Frickhofen N, Gamm H, Beck J, Reinsch L et al. Prevalence of bisphosphonate associated osteonecrosis of the jaws in multiple myeloma patients. Head Face Med. 8 de julio de 2010; 6: 11.