

Osteonecrosis mandibular por bisfosfonato intravenoso

Pablo Young¹, Bárbara C. Finn¹, Roque S. Adan², María Victoria Pinoni³, Edwing M. Rodríguez Pabón³, Julio E. Bruetman⁴, Juan S. Lasa.

¹ Médicos de planta del servicio de Clínica Médica

² Jefe de servicio de Cirugía de Cabeza y Cuello

³ Residentes de Clínica Médica

⁴ Jefe de servicio de Clínica Médica
Hospital Británico de Buenos Aires

Correspondencia: Dr. Pablo Young
Perdriel 74, Buenos Aires, (1280), Argentina
Teléfono/Fax: 5411 4309 6400 (int. 1048)
pabloyoung2003@yahoo.com.ar

Resumen

Los bisfosfonatos reducen el riesgo de las fracturas óseas y forman parte del tratamiento estándar del mieloma múltiple y de ciertos tumores sólidos.

Recientemente se ha descrito la osteonecrosis de mandíbula asociada al uso de zoledronato y pamidronato siguiendo a procedimientos dentales.

Presentamos el caso de una paciente con carcinoma de mama con metástasis óseas que, mientras recibía tratamiento con pamidronato, presentó osteonecrosis del maxilar inferior derecho luego de 24 meses de tratamiento con una dosis acumulada de 2160 mg totales. Se descartó el origen metastático de dicha lesión, por medio de biopsia. Requirió tratamiento quirúrgico por no responder al conservador. Discutimos los mecanismos patogénicos y las recomendaciones acerca de la prevención y el tratamiento de esta nueva complicación por bisfosfonatos.

Palabras clave: Osteonecrosis; bisfosfonatos; osteoporosis.

Abstract

Mandibular osteonecrosis associated to the use of biphosphonates.

Biphosphonates reduce the risk of skeletal fractures, and are currently part of the standard therapy for multiple myeloma and solid tumours. Recently, zoledronate and pamidronate have been linked to osteonecrosis of the jaw, specially after surgical dental procedures. We report a case of a 72 year-old woman with metastatic breast cancer who developed osteonecrosis on the right side of her jaw, after 24 months of therapy with pamidronate, with a cumulative dose of 2160 mg. A metastatic origin was ruled out after an appropriate biopsy, and later surgical treatment was performed for adequate correction. We discuss the pathogenic mechanisms, and review the recommendations on prevention and management of this new complication for oncologic patients under prolonged therapy with biphosphonates.

Keywords: Osteonecrosis; biphosphonate; osteoporosis.

La osteonecrosis de mandíbula por bisfosfonatos (ONMB) se define como un área expuesta de hueso maxilar, que en 8 semanas no cura, en un paciente tratado con bisfosfonato y que no ha recibido terapia radiante¹. Es difícil determinar la incidencia exacta en la población general de pacientes con BF;

sin embargo, la incidencia en pacientes de cáncer es aproximadamente 6 o 7% con un rango entre 1-21%¹. El diagnóstico es principalmente clínico, basado en la inspección visual de la cavidad bucal, y en algunos casos, estudios por imágenes. El mecanismo exacto por el cual existe la necrosis no es conocido, aunque

existen múltiples hipótesis y sería gatillado en algunos casos por la extracción de piezas dentarias¹. La ONMB se a descrito con mayor frecuencia con la utilización de BF endovenosos, y en este último tiempo son crecientes los reportes con BF vía oral aunque esto último es controversial. Desde la descripción inicial por Marx. de los primeros 36 casos el año 2003 en una carta², y posteriormente 119 pacientes en el 2005³, se han reportado aproximadamente 1000 casos hasta febrero del 2009^{4,5}. Se presenta una paciente con ONMB, internada en el Hospital Británico entre los años 2006-2007 y una revisión de la literatura.

Caso clínico

Mujer de 72 años, con antecedente de adenocarcinoma de mama derecha, a quién se le realizó cuadrantectomía con vaciamiento axilar en el año 2003, evolucionó con metástasis óseas femoral y en séptima costilla en el 2004, para lo cual recibió tratamiento radioterápico, actualmente recibiendo tamoxifeno junto con pamidronato mensual por dos años, con una dosis acumulativa de 2160 mg.

Ingresa en septiembre del año 2006 por presentar dolor en maxilar inferior derecho asociado a disestesias mandibulares de siete meses de evolución por lesión osteolítica en dicha localización. Un mes antes del comienzo del dolor se le habían extraído piezas dentarias. No recibió radioterapia en dicha área.

El único hallazgo positivo al examen físico fue la exposición del maxilar inferior derecho, con pérdida de piezas dentarias (Fig. 1). En la panorámica de maxilar (Fig. 2) se observó un área de osteólisis y trazo fracturario. La Tomografía axial computada (TAC) de macizo facial mostró alteración ósea y alteración de partes blandas por fuera y por dentro de la rama de maxilar inferior, junto con engrosamiento del seno maxilar derecho (Fig. 3).

Se realizó biopsia de la lesión, en la que se descartó presencia de células neoplásicas, evidenciándose trabéculas óseas desvitalizadas e inflamación subaguda con necrosis, junto con rescate de estreptococo Mitis y bacilos gram negativos anaerobios en el cultivo por lo que se interpretó como una osteomielitis. Se realizó tratamiento antibiótico con ceftriaxona y metronidazol, rotándose luego a ciprofloxacina y amoxi clabulanico hasta cumplir 3 meses de tratamiento. Se realizó exodoncia de piezas 18, 19 y 12, espe-

Figura I. Área de hueso maxilar inferior necrótico, expuesto, con pérdida de piezas dentarias.

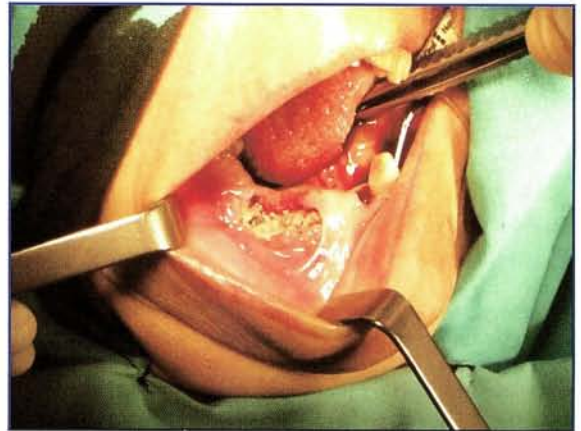


Figura II. Panorámica de maxilar con área de osteólisis y trazo fracturario (flecha).

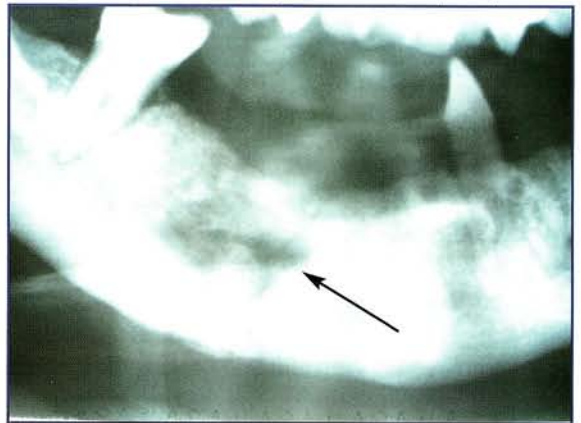
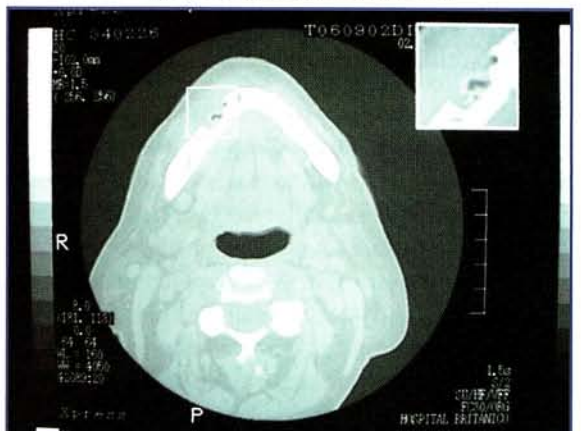


Figura III. La TAC de macizo facial mostró alteración ósea (osteólisis) y alteración de partes blandas por fuera y por dentro de la rama de maxilar inferior.



rando la delimitación espontánea del proceso, manteniendo aseo, e irrigación con clorhexidina 0,12%. A pesar del tratamiento conservador, la paciente presentó dolor severo y supuración por lo cual se realizó resección parcial del maxilar inferior derecho sin reconstrucción ósea en marzo del 2007 (Fig. 4).

Figura IV. Se observa la resección parcial del maxilar inferior derecho.



Se discontinuó el tratamiento con BF. A pesar de que esta cirugía fue exitosa con control del proceso, la paciente tuvo progresión de su enfermedad de base y órbito meses después.

Discusión

Los BF son análogos sintéticos de pirofosfato inorgánico que tienen gran afinidad por el calcio, uniéndose a los cristales de hidroxiapatita del hueso. Poseen una vida media muy larga, acumulándose por períodos de tiempo muy prolongados. Se dividen en dos grandes grupos: los nitrogenados y los no nitrogenados, variando ambos en su potencial anti-resortivo, y propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas.

El uso de BF nitrogenados, como el pamidronato o el zoledronato, para metástasis óseas de tumores sólidos, el mieloma múltiple y la hipercalcemia, se realiza desde el año 1995¹.

Estas drogas actúan en dos niveles, inducen la producción de un análogo del ATP por parte de los osteoclastos que induce la apoptosis de los mismos, y por otro lado, producen una alteración del trans-

porte intracelular, organización del citoesqueleto y proliferación celular osteoclástica al inhibir la vía de síntesis de colesterol mevalonato-dependiente⁴. Se ha demostrado, además, en los últimos años, que los BF presentan propiedades antiangiogénicas, una de sus vías es la disminución del factor de crecimiento endotelial vascular⁶.

Hasta la descripción de la ONMB en el 2003 solo se conocían como efectos adversos de los BF por vía oral la intolerancia digestiva, erosiones, úlceras, perforación y endovenosos la aparición de un cuadro similar a la gripe transitorio con fiebre, artralgias, mialgias y raramente insuficiencia renal¹⁻⁶.

Recientemente se ha reportado un caso de necrosis avascular de cadera relacionado con el tratamiento con BF, indicando que la ONMB es tan sólo la manifestación más frecuente de una alteración sistémica producida por el tratamiento crónico con BF¹.

Existen raros casos de osteonecrosis mandibular por cáncer localmente invasivo, virus de inmunodeficiencia humana, lupus eritematoso sistémico, trombofilia e hipofibrinogenemia, ninguno de estos pacientes recibió BF³.

Desde 2003, se han reportado casos de ONMB, secundaria a pamidronato y zoledronato, en pacientes con malignidades como mieloma, cáncer de mama, testículo, pulmón, próstata, sarcoma uterino, leucemia mieloide crónica postransplante de precursores hematopoyéticos y en osteoporosis sin malignidad, por alendronato, ibandronato y risedronato¹⁻⁶.

El mieloma y el cáncer de mama son los más frecuentemente reportados, por lo que la *International Myeloma Foundation* realizó una encuesta por Internet en el 2004, con 1.203 respuestas que cubrían 904 casos de mieloma y 299 de cáncer de mama. Se comunicaron 62 casos de osteonecrosis confirmada y 54 casos con sospecha de mieloma y, 13 casos confirmados y 23 con sospecha de cáncer de mama, en un total de 152 pacientes⁷.

Entre los casos de mieloma, 71% recibían zoledronato y 29% pamidronato, constituyendo una incidencia de 10% en 211 pacientes para zoledronato y 4% en 413 pacientes para pamidronato, a los 36 meses de tratamiento con un rango entre los 1 a 3 años de uso⁷.

El uso de BF ha constituido un gran aporte al con-

trol de la enfermedad ósea del mieloma, donde es parte del tratamiento estándar, y también en el cáncer de mama metastático. La posibilidad de esta complicación, no debe alejar su uso, sino más bien obliga a definir el riesgo y conocer su patogenia, para establecer métodos de prevención y tratamiento.

La mayoría de los casos de osteonecrosis se presentan posterior a una extracción dental (78%), infección u otro proceso y sólo una minoría (14%) aparece espontáneamente⁴. Sólo 5,5% se presentan en ambos maxilares⁷. Asimismo, el plazo de aparición va desde 4 meses del inicio del tratamiento, hasta alcanzar 10% de los pacientes tratados al cabo de 36 meses¹⁻⁷.

En una revisión reciente, sobre 368 casos, el 65% presentó compromiso mandibular, el 26% maxilar y el 9% ambos; un tercio eran asintomáticos. El compromiso multifocal es más frecuente en el maxilar superior. Hasta 60%, ocurrieron posterior a un procedimiento odontológico, y muchos de los casos espontáneos presentaban prótesis dentarias. El 94% recibió BF endovenosos, y 85% tenían mieloma múltiple o carcinoma de mama metastático⁴. La mandíbula se afecta 2-3 veces más que el maxilar^{4,6}.

Recientemente Paisanas M, y col⁸, resumieron la literatura en relación a la utilización de BF vía oral para tratamiento de osteoporosis y la aparición de ONMB, encontrando 26 casos en 11 publicaciones. El sitio afectado con mayor frecuencia fue la mandíbula en 20 pacientes, seguido por el maxilar superior en el resto. Se reportó la edad en el 78% de los pacientes con una media de 60 años. Solo 3 de los 26 casos fueron varones. El 80% de los casos tuvo una extracción dental previa en el sitio de aparición de la ONMB⁸. El mismo autor mostró en un estudio controlado que un evento marcador de ONMB es negativo en pacientes con bisfosfonatos orales, significando que estos pacientes tienen menos riesgos que los que no reciben bisfosfonatos, no encontrando una asociación significativa⁹.

La presentación típica de esta complicación consiste en un área de hueso necrótico expuesto, que puede ser el sitio de una infección secundaria. La mucosa circundante suele estar inflamada y sensible. La superficie de hueso necrótico puede sufrir microfisuras, cuyos bordes pueden producir traumatismo en los tejidos circundantes. Si los dientes se encuentran afectados por enfermedad periodon-

tal, el proceso necrótico puede extenderse hacia estas áreas. El síntoma cardinal es el dolor y el signo más importante la exposición ósea, ambos hallazgos confirman el diagnóstico^{4,10}. También es común el edema, sangrado, parestesias y pérdida de piezas dentarias. En la serie de Marx y col³, sobre 119 pacientes el 31.1% presentaron exposición ósea asintomática y el 68.9% presentó exposición ósea con dolor. El 24% de estos pacientes presentaron uno o más dientes móviles y el 18% presentó o fístula cutánea, fístula mucosa o exposición ósea hacia la piel³.

Como complemento del diagnóstico se encuentran las imágenes, la más utilizada es la panorámica de maxilar, seguido de la tomografía y el centellograma. En las imágenes se suele ver algún grado de esclerosis ósea que afecta el margen alveolar. Menos frecuentemente se encuentra osteólisis, secuestros, fístula oroantral, engrosamiento de partes blandas y neoformación ósea periosteal^{10,11}. En la serie de Marx y col³, sobre 119 pacientes el 73% presentó hallazgos positivos en la panorámica, siendo la osteólisis el hallazgo más común.

Dentro de los diagnósticos diferenciales, se incluyen los quistes, dientes impactados, neuralgia del trigémino, disfunción de la articulación temporomandibular, osteorradionecrosis y enfermedad metastásica⁴. La biopsia esta contraindicada a menos que se sospeche enfermedad metastásica. El primario más frecuente es la mama en mujeres, y el pulmón en varones^{1, 4,6,10,11}. La osteorradionecrosis afecta la mandíbula en el 95% de los pacientes y el 5% el maxilar. La ONMB si bien afecta con mayor frecuencia la mandíbula, el maxilar se afectó en el 43% de la serie de 23 pacientes de Farrugia, y col¹⁰; y en el 38% en una serie de 63 pacientes⁶.

Los factores de riesgo más importantes para el desarrollo de esta complicación son la potencia del BF (Zolendronato > Pamidronato > BF orales), dosis total de BF, y duración, así como el antecedente de trauma, procedimiento odontológico o infección dentaria. Otros factores son: edad (cada década añade un riesgo del 9%), raza caucásica, pobre higiene y diabetes. En una serie de casos de pacientes con mieloma múltiple, Zervas y col¹², observaron que la media de dosis administradas fueron 15 aplicaciones, el tiempo de exposición de 24 meses con un rango de 4 a 120 meses; 28% desarrollaron osteonecrosis, la mayoría de los cuales recibieron zolendronato o zolendronato más pamidronato. Las complicacio-

nes aparecen en forma más temprana con el uso de zolendronato^{1,5}.

Se han enunciado múltiples teorías por el cual los BF producirían la ONMB. La primera es que los BF inhiben la actividad osteoclástica produciendo apoptosis, reduciendo el recambio óseo, lo que resulta en un enlentecimiento de la curación ósea asociado a la pobre vascularización provocada por los BF. Apoyando esto último Kelleher y col¹³, postulan que el estado pseudo-osteopetrótico causado por los BF ocluyen los canales linguales laterales de la mandíbula, lo que conlleva a isquemia, dolor y alteración en la curación de las heridas luego de una extracción dentaria. La segunda propuesta por Reid y col¹⁴, manifiestan que la ONMB comenzaría por lesión de los tejidos blandos, ya que las altas concentraciones de BF en el hueso, sería suficiente para causar una acción tóxica directa sobre el epitelio oral. Todo esto produciría un déficit en la curación luego de procedimientos dentales o traumas subclínicos, lo que llevaría a la infección secundaria del hueso subyacente y la tercera es que la curación ósea se encuentra comprometida, dado el insulto bacteriano permanente y la exposición a la saliva. Es claro que estas teorías no son mutuamente excluyentes.

No existe una estrategia terapéutica exitosa conocida. El debridamiento del área de necrosis puede ser infructuoso y llevar a un aumento de la misma¹. Todo paciente en tratamiento o que va a comenzar, deberían recibir asesoramiento odontológico con la realización de una panorámica de maxilar. Toda enfermedad periodontal o dental debería ser adecuadamente tratada previo al inicio del tratamiento con BF^{4,8,11}. Evitar cirugía dental (extracciones, implantes, debridaciones, etc) durante la terapia. Suspender BF 3 meses antes de procedimientos dentales que se consideren imprescindibles durante el tratamiento, aunque el riesgo no desaparece después de suspender los BF, ya que se estima que su tiempo de permanencia adherido al hueso supera los 12 años¹⁴. Evaluar la necesidad de continuar la terapia más allá de 2 años en pacientes con cáncer. Se recomienda higiene oral y asesoramiento odontológico periódico.

Se recomienda un abordaje conservador, no quirúrgico, con medidas locales, como debridamiento superficial, bacteriostáticos locales, asociado a antibióticos sistémicos, dentro de los cuales la clindamicina y las fenoximetilpenicilinas han demostrado tener resultados satisfactorios por 2-3 semanas⁴.

Se ha utilizado también como recurso terapéutico, oxígeno hiperbárico, su uso es controversial, aunque en alguna serie ha demostrado ser beneficioso asociado a la suspensión del BF^{1,15}.

A pesar que la mayoría de los autores propone en tratamiento conservador, Kademani y col¹⁶, proponen cuando hay gran disrupción de los tejidos blandos realizar un injerto con o sin pedículo vascular que cubra el hueso remanente con la consiguiente epitelización secundaria. En cambio cuando la ONMB es severa, o sea con fractura ósea acompañante el enfoque conservador no es útil, y proponen resección de la mandíbula afectada y mantenimiento sin reconstrucción ósea primaria porque muchos de estos pacientes tienen un pronóstico reservado debido a su enfermedad de base o condiciones comórbidas que desechan la posibilidad de esfuerzos reconstructivos sofisticados¹⁶. En la serie de Ruggiero y col⁶, la gran mayoría de los 63 casos requirió abordaje quirúrgico, logrando márgenes quirúrgicos con hueso sangrante, y lo recomiendan en pacientes sintomáticos o con infección concomitante.

No existen datos suficientes que apoyen la suspensión del tratamiento con BF, si bien existen reportes anecdóticos de resolución completa de la osteonecrosis meses después de la discontinuación de los mismos^{3,6,11}. Como la duración del tratamiento es un factor de riesgo, algunos creen necesario abandonar la droga momentáneamente en aquellos pacientes con tratamiento crónico por osteoporosis luego de los 5 años, lo que se ha dado a llamar vacación de la droga^{17,18}. Sin embargo, en la mayoría de las revisiones, se recomienda, por los beneficios presentados por el tratamiento con BF, no discontinuar el mismo^{1,4-6}. Hay que evaluar riesgos y beneficios antes de tomar una decisión.

Existen varios puntos de controversia en estos casos. Por un lado, muchos de estos pacientes se encuentran recibiendo en forma concomitante drogas con efecto antiangiogénico y/o apoptótico, como la talidomida o los corticoides. No es concluyente si éstas constituyen un factor de riesgo para el desarrollo de osteonecrosis¹⁻⁷.

Por otro lado, no existe consenso acerca de la discontinuación profiláctica o terapéutica de los BF, así como en el manejo adecuado de esta complicación.

La ONMB supone una importante comorbilidad,

que altera la calidad de vida, pero estos pacientes fallecen de su enfermedad de base y no de ONMB. Resulta educativo que los médicos de nuestro país informen a farmacovigilancia del ANMAT cuando se trata de un evento controversial o potencialmente problemático y/o no figura en el prospecto de envase.

A la luz de los múltiples reportes recientes, ante un paciente con dolor en cavidad oral que se encuentra en tratamiento con BF, se debe tener siempre en mente la posibilidad de ONMB.

Bibliografía

1. Migliorati CA, Siegel MA, Elting L. Bisphosphonate-associated osteonecrosis: a long-term complication of bisphosphonate treatment. *Lancet Oncol* 2006; 7: 508-14.
2. Marx RE. Pamidronate (Aredia) and Zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: A growing epidemic (letter). *J Oral Maxillofac Surg* 2003; 61: 1115-7.
3. Marx R, Sawatari Y, Fortin M, Broumand V. Bisphosphonate- Induced Exposed Bone (Osteonecrosis/Osteopetrosis) of the Jaws: Risk Factors, Recognition, Prevention and Treatment. *J Oral Maxillofac Surg* 2005; 63: 1567-75.
4. Woo SB, Hellstein J, Kalmar JR. Systematic Review: Bisphosphonates and Osteonecrosis of the Jaws. *Ann Intern Med* 2006; 144: 753-61.
5. Cavanna L, Bertè R, Arcari A, Mordenti P, Pagani R, Vallisa D. Osteonecrosis of the jaw. A newly emerging site-specific osseous pathology in patients with cancer treated with bisphosphonates. Report of five cases and review of the literature. *Eur J Intern Med* 2007; 18: 417-22.
6. Ruggiero SL, Mehotra B, Rosenberg T, Engroff SL. Osteonecrosis of the Jaws Associated With the Use of Bisphosphonates: A Review of 63 Cases. *J Oral Maxillofac Surg* 2004; 62: 527-34.
7. Durie B. Osteonecrosis of the jaw and bisphosphonates (letter). *N Engl J Med* 2005; 353: 99-100.
8. 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* 2007; 29: 1548-58.
9. Pazianas M, Blumentals WA, Miller PD. Lack of association between oral bisphosphonates and osteonecrosis using jaw surgery as a surrogate marker. *Osteoporos Int* 2008; 19: 773-9.
10. Farrugia MC, Summerlin DJ, Krowiak E, Huntley T, Freeman S, Borrowdale R, Tomich C. Osteonecrosis of the Mandible or Maxilla Associated with the use of New Generation Bisphosphonates. *Laryngoscope* 2006; 116: 115-20.
11. Migliorati CA, Schubert M, Peterson D, Seneda LM. Bisphosphonate-Associated Osteonecrosis of Mandibular and Maxillary Bone. An emerging oral complication of supportive cancer therapy. *Cancer* 2005; 104: 83-92.
12. Zervas K, Verrou E, Teleioudis Z, et al. Incidence, risk factors and management of osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma: a single-centre experience in 303 patients. *Br J Haematol* 2006; 134: 620-3.
13. Kelleher FC, McKenna M, Collins CD, Crown JP. A Potential Anatomic Cause of Mandibular Osteonecrosis in Patients Receiving Bisphosphonate Treatment (letter). *Mayo Clin Proc* 2007; 82: 134.
14. Reid IR, Bolland MJ, Grey AB. Is bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw caused by soft tissue toxicity? *Bone* 2007; 41: 318-20.
15. Freiburger JJ, Padilla-Burgos R, Chhoeu AH, Kraft KH, Boneta O, et al. Hyperbaric oxygen treatment and bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw: a case series. *J Oral Maxillofac Surg* 2007; 65: 1321-7.
16. Kademani D, Koka S, Lacy MQ, Rajkumar SV. Primary Surgical Therapy for Osteonecrosis of the Jaw Secondary to Bisphosphonate Therapy. *Mayo Clin Proc* 2006; 81: 1100-3.
17. Bilezikian JP. Osteonecrosis of the Jaw- Do Bisphosphonates Pose a Risk? *N Engl J Med* 2006; 355: 2278-81.
18. Saussez S, Javadian R, Hupin C, et al. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw and its associated risk factors: a Belgian case series. *Laryngoscope* 2009; 119: 323-9.

