

Necrosis de los maxilares asociada a bifosfonatos

Christiane Nobel

Las osteonecrosis maxilares y mandibulares que pueden aparecer durante el tratamiento con bifosfonatos son dolorosas y merman considerablemente la calidad de vida de los pacientes. El tratamiento de estas osteonecrosis supone a menudo un gran desafío para el equipo médico.

En este artículo se describen los mecanismos etiopatogénicos y los factores de riesgo que pueden contribuir a la aparición de la enfermedad. Una buena atención odontológica antes del tratamiento con bifosfonatos y disponer de conocimientos sólidos sobre el mismo contribuyen a evitar la aparición de las osteonecrosis o, al menos, a detectarlas precozmente.

(*Quintessenz Team-Journal*. 2009;39:531-7)

Incidencia elevada

Desde 2003 se acumulan los casos comunicados de osteonecrosis maxilar y mandibular observada en pacientes sometidos a tratamiento con bifosfonatos (en inglés esta enfermedad se denomina *B(R)ONJ* o *bisphosphonate [related] osteonecrosis of the jaws*)¹.

Las osteonecrosis mandibulares y maxilares aparecen principalmente en relación con intervenciones quirúrgicas odontológicas con heridas óseas y de tejidos blandos combinadas, aunque también pueden hacerlo espontáneamente en segmentos del maxilar o la mandíbula, edéntulos o no, posiblemente como consecuencia de puntos de presión o de lesiones provocadas por traumatismos mínimos.

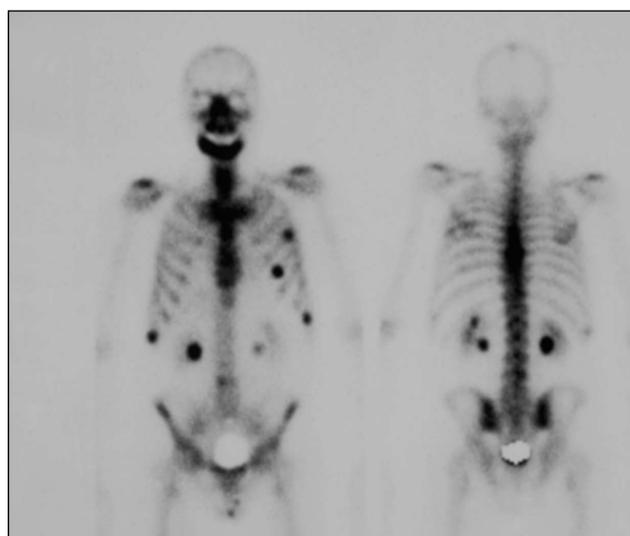


Figura 1. Gammagrafía en una paciente con metástasis óseas múltiples y osteonecrosis mandibular asociada a bifosfonatos (misma paciente que en las figuras 5a a 5c).

La incidencia es claramente mayor en los pacientes que reciben bifosfonatos (BF) por vía intravenosa durante períodos de tiempo largos y a dosis altas que en los pacientes tratados con dosis bajas del medicamento en comprimidos.

Tumores y bifosfonatos

Los tumores pueden provocar metástasis en los huesos. Las metástasis óseas son especialmente frecuentes en los carcinomas de mama, próstata, pulmón y vejiga urinaria, así como en el mieloma múltiple (fig. 1). Las metástasis en sí provocan una afectación ósea relativamente insignificante, pero son productoras de mediadores parecidos a la parathormona que inducen una reabsorción de hueso. Este cuadro se asocia a dolor intenso y afecta gravemente a la calidad de vida del paciente. La causa es la secreción de sustancias algésicas (inductoras de dolor) por el tumor, la presión creciente sobre los tejidos circundantes como resultado del crecimiento tumoral y también la

Correspondencia: OÄ Dr. C. Nobel.
Charité Campus Benjamin Franklin. Klinik und Poliklinik für Zahn-, Mund und Kieferheilkunde, Bereich Oralmedizin, Zahnärztliche Röntgenologie und Chirurgie. Leiterin Univ. Prof. Dr. A.-M. Schmidt-Westhausen.
Aßmannshäuser Str. 4-6, 14197 Berlín, Alemania.

distensión del periostio rico en terminaciones sensitivas. Existe además el riesgo de aparición de fracturas óseas y de compresiones nerviosas, sobre todo en la columna vertebral, con las parálisis consiguientes.

Aunque no provoquen metástasis, los tumores malignos pueden dañar los huesos a través de la secreción de una sustancia que favorece la reabsorción de hueso y la liberación de calcio con el consiguiente aumento de la concentración plasmática de calcio. Esta «hipercalcemia de origen tumoral» provoca náuseas, astenia, arritmias cardíacas y en algunos casos incluso un paro cardíaco.

Los bifosfonatos son compuestos químicos que influyen en el metabolismo óseo y ralentizan o inhiben la reabsorción ósea, un proceso endógeno natural presente de forma continua en el organismo (fig. 2). Se unen de forma estable a la hidroxiapatita del hueso mediante una unión fósforo-carbono y esta unión se mantiene durante meses o incluso años. Esta unión provoca la inhibición de la función de los osteoclastos, responsables de la reabsorción ósea, a través de alteraciones en la secreción de proteínas transductoras de señales. Los depósitos de BF alteran también la formación de los osteoclastos y acortan su ciclo vital. En sí, los BF se toleran bien y tienen un perfil de efectos adversos favorable. Además de disminuir la reabsorción ósea se espera también que eviten la aparición de nuevas metástasis en los huesos.

Los pacientes oncológicos reciben los BF sobre todo por vía parenteral, es decir, se les administra una infusión a intervalos de tres a cuatro semanas. Los bifosfonatos se comercializan, entre otros, con los nombres siguientes: Zometa®, Pamidronat-GRY®, Bondronat® o Clodron Sandoz®.

Los pacientes con osteoporosis son otro grupo objetivo del tratamiento con BF, aunque suelen recibir el tratamiento en forma de comprimidos y a dosis bajas. Se suelen administrar sobre todo preparados a base de ácido alendrónico, ácido risedrónico o ácido ibandrónico.

Aparición de osteonecrosis

La etiopatogenia de las osteonecrosis no está totalmente esclarecida, pero parece ser que los factores siguientes desempeñan un papel importante.

Los huesos están inmersos en un proceso de remodelación continuo. La actividad de los osteoclastos estimula la formación de hueso por los osteoblastos. Con la disminución del número de osteoclastos activos desaparece esta estimulación y, con ella, el mecanismo de reparación natural. De este modo, pueden aparecer microlesiones en las que las infecciones se propagan con mayor facilidad².

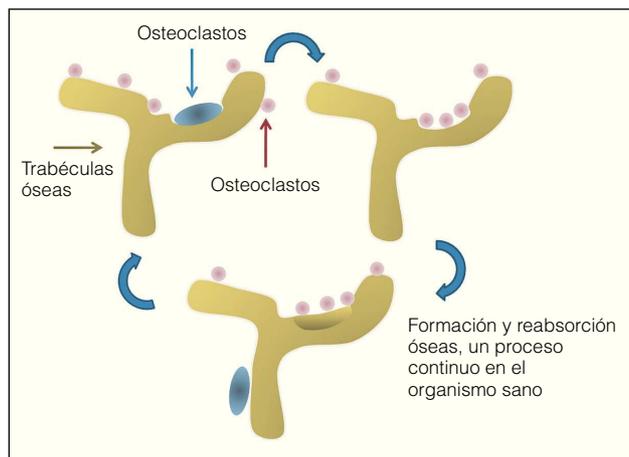


Figura 2. La formación y la reabsorción óseas son procesos totalmente normales que se producen de forma continua en el organismo sano. Los bifosfonatos pueden inhibir e incluso detener totalmente este proceso.

Además, los BF tienen un efecto antiangiogénico, es decir, inhiben la neoformación de vasos sanguíneos, imprescindibles en todos los procesos de cicatrización. Asimismo, los BF parecen influir también en la sustancia intercelular, de modo que incluso en hueso macroscópicamente intacto parecen existir daños latentes que retrasan o inhiben la neoformación ósea. La afectación es similar a la que padecen los pacientes en la región de la cabeza y del cuello después de la radioterapia. Los bifosfonatos administrados por vía intravenosa se caracterizan por una mayor afinidad ósea que los administrados por vía oral³.

Otros factores adicionales que favorecen la aparición de osteonecrosis de los maxilares en pacientes sometidos a tratamiento con bifosfonatos son⁴:

- Colonización bacteriana importante de la cavidad oral o del hueso, también durante infecciones agudas
- Estado después de la radioterapia en la región de la cabeza y del cuello
- Metástasis en maxilar o mandíbula
- Quimioterapia sistémica
- Inmunosupresión (como la corticoterapia crónica)

Cuadro clínico y diagnóstico

Las necrosis maxilares y mandibulares se caracterizan por la aparición de zonas óseas expuestas como resultado de intervenciones odontológicas o debido a microlesiones. Es frecuente que después de extracciones dentarias se genere una herida tórpida que no cicatriza, con zonas óseas expuestas, no cubiertas ni por mucosa ni por

un coágulo sanguíneo. Estas zonas óseas presentan una coloración amarillenta-grisácea y la mucosa adyacente está eritematosa (fig. 3). A diferencia de una alteración de la cicatrización normal, este cuadro puede acompañarse inicialmente de poco dolor, pero en una fase más avanzada el paciente puede sufrir un dolor intenso en esta zona. Además, llama la atención una halitosis marcada, lo que afecta aún más al paciente.

A esto se pueden añadir diferentes grados de movilidad dentaria, trastornos de la sensibilidad sobre todo en el área del mentón y del labio inferior, y también fístulas. En casos de afectación extensa pueden aparecer trayectos fistulosos extraorales (figs. 4a a 4c).

En las radiografías se aprecia a menudo la persistencia de las paredes corticales de los alvéolos después de las extracciones. Sin embargo, en la fase inicial las imágenes radiográficas a menudo no revelan alteraciones significativas a pesar de un cuadro clínico florido (figs. 5a a 5c). En una fase más avanzada se observan tanto imágenes radiolúcidas difusas como también imágenes radiopacas en las regiones óseas afectadas, pudiendo apreciarse en algunos casos un secuestro o fracturas óseas⁵.

Preparación de los pacientes para el tratamiento con bifosfonatos

Cuando en un paciente se establece la indicación para un tratamiento con bifosfonatos es recomendable evaluar previamente el riesgo individual de desarrollo de una necrosis maxilar o mandibular. En pacientes que formen parte del grupo de alto riesgo, es decir, en aquellos a los que se administran los BF por vía intravenosa a dosis altas durante períodos de tiempo largos debido a la presencia de tumores malignos, se deberían tomar una serie de medidas antes de iniciar el tratamiento. En pacientes con un riesgo bajo de desarrollar una osteonecrosis en el maxilar o la mandíbula rigen, con ciertas reservas, las recomendaciones terapéuticas siguientes^{4,6-8}:

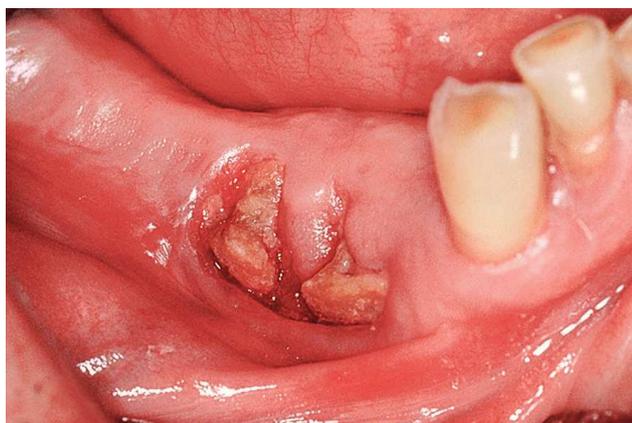


Figura 3. Hueso expuesto y tumefacción de la mucosa adyacente a la osteonecrosis.

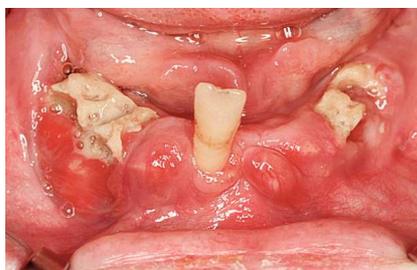


Figura 4a. Osteonecrosis muy marcada con áreas extensas de hueso expuesto, fístulas múltiples y tumefacciones mucosas.



Figura 4b. Misma paciente: imagen del mentón desde la parte inferior con fístulas extraorales.

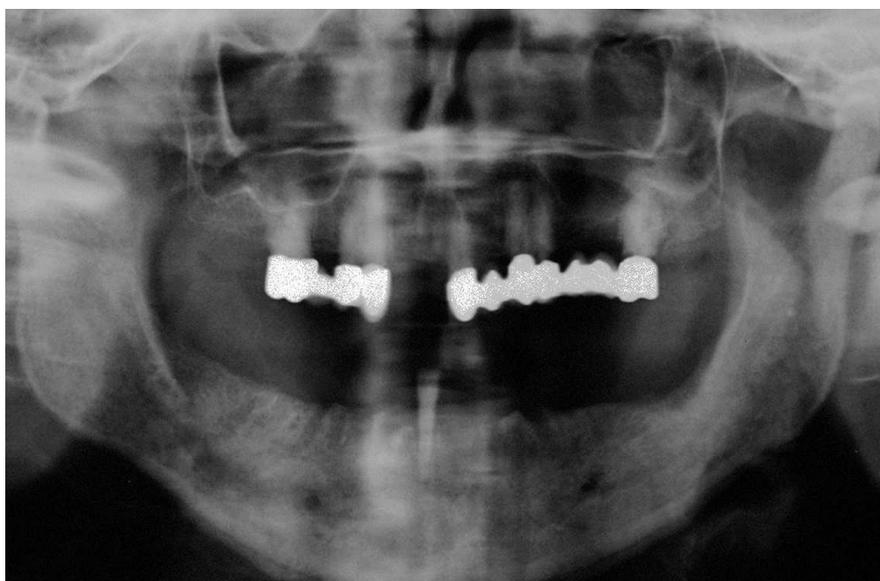


Figura 4c. La radiografía panorámica aporta pocos datos en contraste con el cuadro clínico florido. Además de una imagen radiolúcida difusa en el sector anteroinferior, se observan los alvéolos conservados, a pesar de que la extracción de los dientes se remonta a varios meses atrás. Llama la atención la radiopacidad y el engrosamiento del periostio.

• Exploración clínica que debe incluir al menos los parámetros siguientes:

- Estado de los dientes
- Sensibilidad dentaria
- Estado del periodonto
- Estado de la mucosa

• Exploración radiográfica de los dientes y del maxilar y la mandíbula, es decir, una radiografía panorámica y radiografías intraorales, si procede.

A continuación, se debería abordar con el paciente y el oncólogo el posible riesgo de aparición de una osteonecrosis. Este riesgo es especialmente alto en pacientes que reciben BF en forma de infusiones periódicas a dosis altas para el tratamiento de metástasis óseas y que presentan factores de riesgo adicionales como una colonización bacteriana importante de la cavidad oral y haber sido sometidos a una radioterapia o quimioterapia previas o a una corticoterapia a largo plazo. Los pacientes en tratamiento con bifosfonatos orales debido a una osteoporosis presentan un riesgo mucho menor⁹.

El plan de tratamiento debe incluir el saneamiento de alteraciones inflamatorias tanto en la zona de los ápices radiculares como en el periodonto marginal. En pacientes portadores de prótesis mucosoportada ésta se debería revisar en relación con el riesgo de aparición de puntos de presión. Se eliminarán también posibles bordes óseos afilados. En estos pacientes no existe el riesgo de una progresión acelerada de la caries, a diferencia de los pacientes sometidos a radioterapia por un tumor en la región de la cabeza o del cuello.

No obstante, existe una mayor predisposición a la pérdida dentaria como consecuencia de una periodontitis rápidamente progresiva. Por ese motivo se debería proceder a la extracción preventiva de dientes con destrucción periodontal grave en los pacientes de riesgo. Lo



Figura 5a. Zona ósea expuesta, movilidad dentaria y exudado purulento.



Figura 5b. Radiografía preoperatoria con imágenes radiolúcidas difusas en el área del hueso expuesto.



Figura 5c. Radiografía postoperatoria después de la eliminación del secuestro, de la eliminación de los bordes óseos afilados y de la extracción de los dientes adyacentes con movilidad grave.

más adecuado es finalizar las medidas preventivas dos semanas antes de iniciar el tratamiento con bifosfonatos.

¿Cómo puede colaborar el paciente?

Durante la sesión de limpieza dental profesional que debe seguir a las medidas preventivas conviene instruir al paciente de forma exhaustiva para que realice una higiene bucal eficaz e instarle a seguir un programa de revisiones periódicas. Es importante informar al paciente de la posibilidad de aparición de una osteonecrosis y que conozca los síntomas, lo que le permitirá acudir precozmente a la consulta en caso necesario.

La osteonecrosis puede provocar los síntomas siguientes:

- Halitosis, sabor a pus en la boca
- Dolor
- Tumefacción
- Movilidad dentaria
- Cicatrización tórpida
- Sensación de adormecimiento en la boca o en la zona del labio inferior o del mentón
- Dolor opresivo sordo en el maxilar o la mandíbula

Las compañías comercializadoras de BF también facilitan material informativo al respecto que puede ser de utilidad para los pacientes, como es el caso de la guía para el paciente «Knochenstark» sobre metástasis óseas de Novartis. Además de insistir en la intensificación de la higiene bucal, se debe advertir al paciente que fumar agrava la periodontitis. El consumo abusivo de alcohol y una dieta desequilibrada pueden ser otros cofactores para la aparición de una necrosis maxilar.

Estos pacientes deben permanecer bajo control preventivo y tratamiento odontológico intensivo, es decir, cada tres meses, durante períodos de tiempo largos, dado

que los bifosfonatos se mantienen unidos al hueso incluso años después del momento de su administración.

Cuidado de los pacientes durante el tratamiento con bifosfonatos

En estos pacientes se debe dar preferencia a los tratamientos convencionales y siempre que sea posible se conservarán las piezas dentarias.

En la mayoría de los casos no resulta problemático tomar medidas profilácticas o medidas encaminadas a la conservación de los dientes. Estas medidas deben ser periódicas y ejecutarse minuciosamente para evitar en la medida de lo posible las extracciones. En el caso de la confección de prótesis removibles se ha de prestar especial atención para evitar posibles puntos de presión.

Si a pesar de todas las precauciones se plantea la necesidad de una intervención quirúrgica odontológica en estos pacientes es imprescindible tener en cuenta los aspectos siguientes:

- Utilizar una técnica quirúrgica mínimamente invasiva
- Tratamiento antibiótico sistémico durante un mínimo de 10 días, es decir, hasta la retirada de los puntos de sutura
- Cobertura plástica de la herida de extracción o de la herida quirúrgica

Estas medidas deben ser adoptadas por un cirujano maxilofacial, un cirujano oral o un odontólogo experimentado en cirugía. El oncólogo debe intervenir en la planificación del tratamiento. El paciente debe ser so-



Figura 6. Secuestro alrededor de un implante, situación clínica (a) y aspecto macroscópico después de la eliminación del secuestro (b).

metido a controles frecuentes una vez concluida la fase de tratamiento.

Tratamiento de las osteonecrosis

El tratamiento de la osteonecrosis inducida por bifosfonatos es complicado y a menudo los resultados no son satisfactorios.

En lesiones pequeñas y dependiendo del tamaño del defecto se puede realizar una revisión local con limpieza y eliminación de los sequestros óseos y el alisado de los bordes de la herida. En este contexto se debe tener en cuenta que el tamaño del sequestro siempre es mayor que la zona ósea expuesta (figs. 6a y 6b). En los casos no complicados, se procede a continuación a la cobertura plástica con mucosa bien vascularizada.

En presencia de infecciones secundarias está indicado un tratamiento antibiótico previo. Además, se debe procurar en todos los casos administrar un tratamiento analgésico eficaz.

En defectos de mayor tamaño o en caso de fracasar el tratamiento local se practicará una resección ósea en medio hospitalario y se administrarán antibióticos por vía parenteral (figs. 7a a 7c).

Tanto el tratamiento local como la intervención hospitalaria se llevarán a cabo previa consulta con el oncólogo o con el internista. La interrupción pasajera del preparado es poco útil dada su persistencia en el hueso. Hay que considerar, a largo plazo, la posibilidad de un cambio de medicamento.

Dedicación del equipo médico

En este momento no está claro con qué frecuencia y en qué condiciones aparece la enfermedad. Sin embargo, de lo que no hay duda es que estos pacientes requieren una dedicación especial por parte del equipo médico responsable, lo que permitirá detectar precozmente posibles síntomas que apunten a una osteonecrosis para poder iniciar lo antes posible un tratamiento eficaz.

Una buena colaboración entre el equipo odontológico y el oncólogo responsable es absolutamente deseable para afrontar con éxito este reto.

Bibliografía

1. 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.* 2004 Mai, 62(5):527-34
2. Diel IJ, Fogelman I, Al-Nawas B, Hoffmeister B et al. Pathophysiology, risk factors and management of bisphosphonate-associated os-



Figura 7a. Necrosis extensa del maxilar asociada a bifosfonatos, imagen preoperatoria.



Figura 7b. Aspecto después de la eliminación del sequestro y cobertura plástica con mucosa bien vascularizada.



Figura 7c. Estado cuatro semanas después de la intervención, hueso con recubrimiento mucoso intacto.

- teonecrosis of the jaw: Is there a diverse relationship of amino- and non-aminobisphosphonates? *Crit Rev Oncol Hematol.* 2007 Dez, 64(3):198-207
3. Bamias A, Kastiris E, Bamia C, Moulopoulos LA, et al. Osteonecrosis of the jaw in cancer after treatment with bisphosphonates: incidence and risk factors. *J Clin Oncol.* 2005 Dez 1, 23(34):8580-7
 4. Grötz KA, Kreusch T. Zahnärztliche Betreuung von Patienten unter/nach Bisphosphonat-Medikation. Stellungnahme der DGZMK 09.2006
 5. Arce K, Assae L, Weissman J. Imaging Findings in Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of Jaws. *J Oral Maxillofac Surg* 67:75-84, 2009, Suppl 1
 6. Ruggiero SL, Dodson TB, Assael LA, Landesberg R. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws-- 2009 update *J Oral Maxillofac Surg.* 2009 Mai, 67(5 Suppl):2-12
 7. Khan AA, Sándor GK, Dore E, Morrison AD, Alshahi M et al. Canadian consensus practice guidelines for bisphosphonate associated osteonecrosis of the jaw. *J Rheumatol* 2008 Jul, 35(7):1391-7
 8. Jun 1. Erratum in: *J Rheumatol.* 2008 Aug;35(8):1688. *J Rheumatol* 2008 Okt, 35(10):2084
 9. Bergenholtz Pazianas M, Miller P, Blumentals WA, et al. 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* 29:1548, 200710.

Definición de términos

Parathormona	Hormona de las glándulas paratifoideas que aumenta la concentración plasmática de calcio
Necrosis	Muerte de tejidos
Osteoclastos	Células destructoras de hueso
Osteoblastos	Células formadoras de hueso
Periostio	Membrana que rodea al hueso
Hipercalcemia	Niveles altos de calcio en sangre
Secuestro	Parte muerta de hueso o tejido
Halitosis	Mal aliento
Parenteral	Administración de un medicamento evitando el tracto digestivo habitualmente en inyección o infusión
Oncólogo	Especialista en enfermedades cancerosas
Radioterapia	Tratamiento con aplicación de rayos gamma o beta
