

# **CIRUGÍA: Protocolo de actuación en pacientes tratados con biofosfonatos**

## **Biofosfonatos en odontología: protocolo preliminar.**

El diagnóstico de un número significativo de necrosis de maxilares en pacientes tratados con bifosfonatos, ha causado una considerable alarma entre los profesionales de la odontoestomatología. Aunque falta mucho por conocer en este relativamente novedoso problema, se hace necesario dar unas pautas de actuación para los profesionales, de cara a minimizar los posibles riesgos. En este trabajo presentamos el protocolo de actuación que se está utilizando en la Clínica Universitaria de Odontología de la Universitat Internacional de Catalunya ante este nuevo desafío sanitario. Algunas de las normativas de actuación parten de datos objetivos, y otras del consejo de comités de expertos internacionales que, sin poder ser contrastados por datos clínicos, pueden servir de cierta cobertura a los profesionales.

**Mareque J, Ferrés E. Bisfosfonatos y osteonecrosis en los maxilares. Guía Clínica de aplicación en la CUO. Rev Oper Dent Endod 2007;5:61**

Javier Mareque Bueno\*

Eduard Ferrés Padró\*\*

\*Cirujano maxilofacial. Profesor Asociado

\*\*Cirujano maxilofacial. Jefe de Área

Área de Patología Médico-Quirúrgica e Implantología

Facultad de Odontología

Sant Cugat del Vallès, 26 de setembre de 2006

Universitat Internacional de Catalunya

## **Introducción**

La osteonecrosis de los maxilares secundaria al tratamiento con bisfosfonatos vía endovenosa, es una patología que puede afectar a nuestros pacientes odontológicos. Desde que se publicasen los primeros casos en el 2003 por Marx y

Migliorati, han ido apareciendo casos. Hemos tratado algunos casos en Barcelona. En el II Simposium de implantología de la UIC (2005) realizamos nuestra primera comunicación de casos clínicos junto al servicio de Cirugía Oral y Maxilofacial del Hospital Valle de Hebrón de Barcelona. Dada la gravedad de la patología, los descorazonadores resultados de su

tratamiento y su mala evolución, debemos implicar a los odontólogos en su prevención mediante unas claras pautas de actuación en pacientes tratados con bisfosfonatos.

## Estado de la cuestión.

Los bisfosfonatos son fármacos análogos sintéticos del pirofosfato; regulan el metabolismo óseo (Ca, P), uniéndose a la hidroxiapatita inhibiendo su reabsorción por los osteoclastos. Los orales se usan principalmente para el tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica. Los endovenosos son beneficiosos en entidades relacionadas con la oncología como la hipercalcemia de las metástasis óseas, en la evolución de las mismas y en lesiones líticas del mieloma múltiple

Se utilizan:

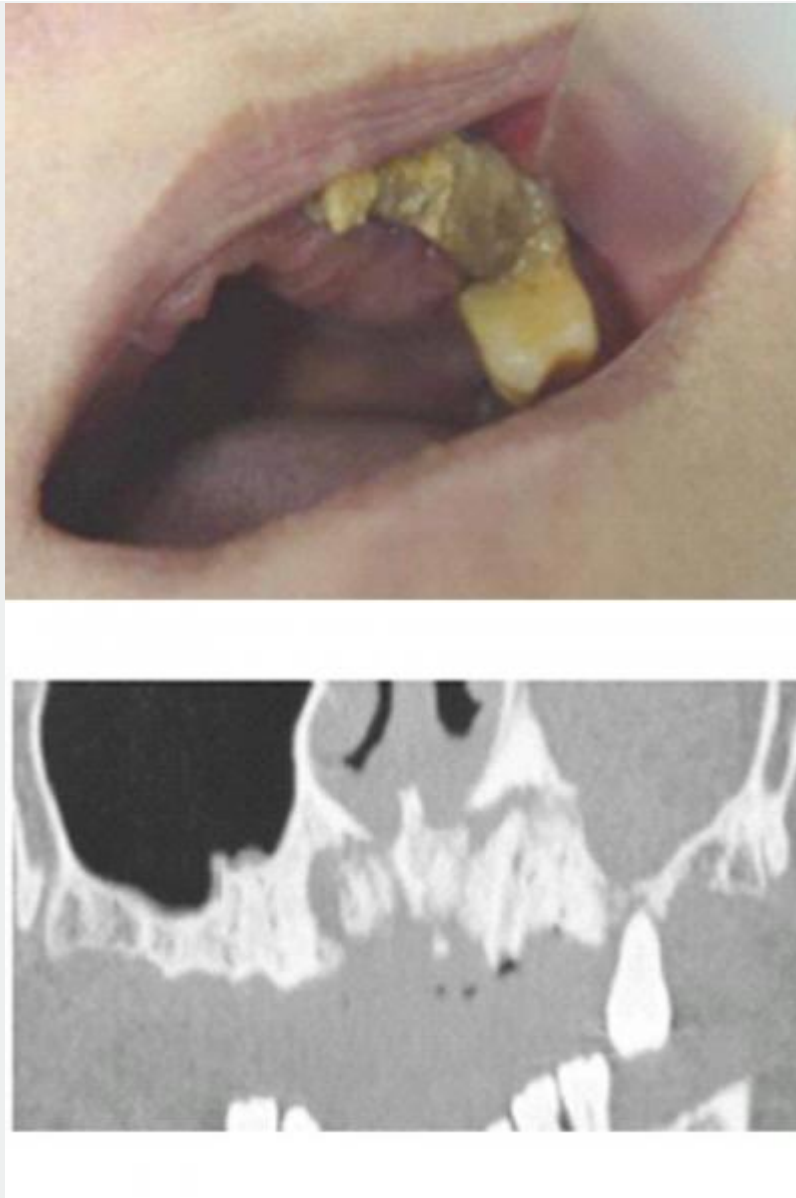
1. Alendronato (FOSAMAX®). Vía oral para el tratamiento de la osteoporosis post-menopáusica (descalcificación de la matriz ósea/reducción de la masa ósea). Es ampliamente utilizado. Potencia relativa 1000.
2. Risedronato (ACTONEL®): Vía oral para el tratamiento de la osteoporosis post-menopáusica (descalcificación de la matriz ósea/reducción de la masa ósea). Es ampliamente utilizado. Potencia relativa 1000-10000.
3. Pamidronato (AREDIA®). Vía endovenosa para el tratamiento de metástasis óseas, Mieloma múltiple y Enfermedad de Paget (Osteitis deformans, generalizada de todo el sistema esquelético). Potencia relativa 1000-5000.
4. Ácido Zoledrónico (ZOMETA®). Vía endovenosa para el tratamiento de metástasis óseas y Mieloma múltiple. Potencia relativa >10000.

Pamidronato y ácido zoledrónico se utilizan en oncología médica, vía EV, para el tratamiento y control de metástasis óseas de carcinomas (El carcinoma de mama es el que se utiliza con mayor frecuencia, también en neoplasias de pulmón).

Estos fármacos tienen variados efectos secundarios, incluso a nivel ocular: conjuntivitis, iritis, escleritis, uveítis (Siris, 1993) (Fraunfelder et al, 2003) y en los maxilares, maxilar o mandíbula, necrosis ósea, que es lo que nos ocupa. La patogenia de la necrosis ósea avascular parece debida a que después de su acción sobre el metabolismo Ca/P y los osteoblastos, inhiben la neoangiogénesis ósea y lesionan el endotelio de los pequeños vasos, a dosis altas-EV, también se explica por una probable toxicidad directa del fósforo (P) sobre el hueso, descrita en trabajadores de fábricas de cerillas del s. XIX y quizá por la anemia de los pacientes que están en tratamiento con quimioterapia.

Debemos tener en cuenta que los enfermos de cáncer reciben otros fármacos: tóxicos (antineoplásicos) para quimioterapia, corticoides y muchas veces radioterapia, que también puede provocar necrosis ósea, alteraciones de los tejidos blandos y alteraciones en los procesos reparativos.

La necrosis ósea se puede producir después de una exodoncia (70%) o bien espontáneamente (30%).



**Fig. 1. Imagen clínica y radiológica (TC) de una paciente con osteonecrosis en la zona anterior del maxilar izquierdo que se inició después de una exodoncia.**

Hay descrito un caso de fracaso de 5 implantes relacionado con etidonato usado para tratar una paciente con osteoporosis. (Stark/Epker, 1995) La mayor parte de casos descritos son enfermas de cáncer de mama que reciben los bisfosfonatos EV para el tratamiento de metástasis óseas. El tratamiento con bisfosfonatos no debe suspenderse por la patología médica asociada. Su tratamiento y evolución son siempre frustrantes ya que no responde a ningún tratamiento (antisépticos locales, antibióticos en períodos largos, secuestrectomía y legrado de la zona o cámara hiperbárica, Oxígeno hiperbárico (HBO).(Migliorati, 2003) (Wang et al, 2003) (Marx, 2003) (Rosenberg et al, 2003) (Ruggiero et al, 2004) (Melo, 2004)(Hellstein/Marek, 2004) Bagan et al 2005) (Migliorati et al, 2005)) (Carter/Goss, 2005) (Melo/Obeid, 2005) (Purcell/Boyd, 2005) (Lenz et al, 2005)

También se han descrito necrosis óseas mandibulares en pacientes con c. de mama que no han recibido bisfosfonatos y pacientes tratadas con alendronato por osteoporosis y osteopenia (Ruggiero et al, 2004) (Migliorati, 2005). La serie de más pacientes (n=63) la presenta Ruggiero et al 2004. Migliorati, 2005. Publica una carta al editor. Migliorati et al, 2005 Publican una serie de 18 pacientes.

## **Factores de riesgo**

### 1. Relacionados con el fármaco:

- i. Potencia: Zometa® es más potente que Aredia®, y este lo es más que los orales.
- ii. Duración: tratamientos largos tienen mayores riesgos

### 2. Factores locales:

- i. Cirugía dentoalveolar: exodoncias, implantes, cirugía periapical y cirugía periodontal.
- ii. Anatomía regional: mandíbula 2 veces más frecuente que el maxilar, y es más frecuente en zonas de prominencias óseas.

### 3. Factores sistémicos y demográficos:

- i. Edad- cada década añade un riesgo del 9%.
- ii. Raza- Caucásica.
- iii. Diagnóstico de cáncer- es más frecuente en mieloma múltiple que en cáncer de mama, y este a su vez lo es más que otros tipos de cáncer.

Se cree que los siguientes también podrían ser factores de riesgo:

- o Quimioterapia
- o Corticoterapia
- o Diabetes mellitus
- o Alcohol
- o Tabaco
- o Higiene oral pobre

## **Conclusiones**

1. Debe realizarse un control clínico y Rx oral previo al inicio del tratamiento con bisfosfonatos por el oncólogo. Realizando la cirugía electiva oral antes de iniciarlo y reforzando la higiene oral-dental.
2. Deben considerarse pacientes comprometidos si reciben bisfosfonatos y si tienen factores de riesgo incluyendo: cáncer, quimioterapia, radioterapia, corticoides, higiene oral deficiente, antes de realizar una exodoncia.
3. El riesgo no desaparece después de suspender los bisfosfonatos, ya que se estima que su tiempo de permanencia adherido al hueso supera los 12 años- No hay datos concluyentes a este respecto.

4. Es necesaria una mayor comunicación entre el oncólogo y el odontoestomatólogo previa al inicio del tratamiento con estos medicamentos, debiendo realizarse un examen oral exhaustivo previo y la realización de los procedimientos invasivos que el odontólogo crea necesario previamente.

5. Debemos diferenciar claramente los bisfosfonatos E.V de los orales. En el primer caso el riesgo estimado de osteonecrosis es de 0.8 – 12 %, en el segundo es de 0.01 -0.04 % pese a ser un fármaco administrado a más 190 millones de personas en el mundo. (AAOMS 2006).

### Incógnitas 2006

- ¿Mecanismo fisiopatológico permanece desconocido?
- ¿Manejo de lesiones establecidas?
- ¿Pautas de prevención?
- ¿Influye la duración del tratamiento?
- ¿Debemos considerar el uso de bisfosfonatos orales una contraindicación absoluta o relativa para la cirugía oral?
- ¿Porque sólo ocurre en los maxilares?

### Guía Clínica

**Bifosfonatos y Odontología**

Recientemente han aparecido lesiones de osteonecrosis en los huesos maxilares asociadas al uso de los siguientes fármacos:

Tabla. Bifosfonatos comercializados en España e indicaciones autorizadas.

Indicaciones	Alendronato oral	Ciclofosfato oral	Etidronato oral	Ibandronato oral	Fametrinato oral	Hidrocortisona oral	Tiamolato oral	Zoledronato oral
	Fosamax® Fosamax semanal®	Bonefos®	Difedre® Osteon®	Bonifon®	Arbón® Etidron® Basilona®	Acton® Aidronal semanal®	Selón® Acron®	Zometa®
Osteoporosis postmenopáusicas	✓							
Osteoporosis inducida por anticáncers							✓	
Enfermedad de Paget			✓		✓	✓	✓	✓
Hipercalcemia inducida por tumores			✓		✓	✓	✓	✓
Metástasis óseas osteolíticas				✓	✓			✓

1. También está autorizada en la prevención y el tratamiento de complicaciones hematológicas debidas a la ablación de la médula ósea o por mieloplasia que origina de la médula.  
 2. Indicación de cáncer de mama.  
 3. Indicación de cáncer de estómago y estómago primitivo.  
 4. Indicación de procesos malignos en general.

Butlletí de Farmacovigilància de Catalunya 2005;3:9-11

Fig. 2. Bifosfonatos comercializados en España e indicaciones autorizadas

### Paciente que va a empezar tratamiento con bifosfonatos E.V.

\*Los tratamientos deben realizarse en la máxima brevedad, y 2-3 semanas antes de la terapia

- Tarterectomia e instrucciones de H.O.
- Tratamientos restauradores
- Tratamientos periodontales
- Exodoncia de los dientes con mal pronóstico
- Evaluación del ajuste de las prótesis (ajustar si necesario).
- Información sobre posible aparición de Osteoquimionecrosis.
- NO Implantes.

**Fig. 3. Paciente que va a empezar el tratamiento con bifosfonatos EV.**

### Paciente que ha empezado tratamiento con bifosfonatos.



Orales + de 3 años y Orales + Corticoides - "Drug Holiday", abandonar 3 meses y tto.

Position paper of AAOMS on Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the jaws. 25 Septiembre 2006.



**Fig. 4. Paciente que ya ha empezado el tratamiento con bifosfonatos (Orales/ E.V.).**

Paciente en tratamiento con bifosfonatos y  
Osteonecrosis establecida

- Valoración por el médico prescriptor la retirada del fármaco si posible
- Eliminación del dolor
- Control de la infección
- Evitar la progresión de las lesiones
- Secuestrectomía
- Cámara hiperbárica??

*El tratamiento de estas lesiones debe realizarse en medio hospitalario*

Position paper of AAOMS on Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the jaws. 25 Septiembre 2008.



Fig. 5. Paciente en tratamiento con bifosfonatos y osteonecrosis establecida.

## Bibliografía:

1. Bagan JV, Murillo J, Jimenez Y, et al. Avascular jaw osteonecrosis in association with cancer chemotherapy: series of 10 cases. *J Oral Pathol Med* 2005;34:120-3.
2. Estilo CS, Van Poznak CH, Williams T, et al. Osteonecrosis of the maxilla and mandible in patients treated with bisphosphonates: a retrospective study (abstract). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2004;22:750.
3. Lugassy G, Shaham R, Nemets A, Ben-Dor D, Nahlieli O. Severe osteomyelitis of the jaw in long-term survivors of multiple myeloma: a new clinical entity. *Am J Med* 2004;117:440-1.
4. Marx RE, Stern D. *Oral and maxillo-facial pathology: A rationale for diagnosis and treatment*. Hanover Park, Ill.: Quintessence; 2003: 36-8.
5. Marx RE. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. *J Oral Maxillofac Surg* 2003;61:1115-7.
6. Melo MD, Obeid G. Osteonecrosis of the maxilla in a patient with history of bisphosphonate therapy. *J Can Dent Assoc* 2005;71:111-3.
7. Migliorati CA. Bisphosphonates and oral cavity avascular bone necrosis. *J Clin Oncol* 2003;21:4253-4.
8. Pogrel MA. Bisphosphonates and bone necrosis. *J Oral Maxillofac Surg* 2004;62:391-2.
9. Purcell PM, Boyd IW. Bisphosphonates and osteonecrosis of the jaw. *Med J Aust* 2005;182:417-8.
10. 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;62:527-34.
11. Schirmer I, Peters H, Reichart PA, Durkop H. Bisphosphonates and osteonecrosis of the jaw [in German]. *Mund Kiefer Gesichtschir* 2005;9(4):239-45.
12. Schuster MW, Dymek JM. Oral cavity avascular bone necrosis: a newly recognized complication of intravenous (IV) bisphosphonate therapy in cancer patients (abstract 4905). *Blood* 2004;104(11):
13. Sook-Bin Woo. Systematic review: Byphophonates and osteonecrosis of the jaws. *Annals of Internal Medicine* 2006;144:753-761.

14. **Takkar SG, Isada C, Englund K, et al. Bisphosphonate therapy associated with an increased incidence of mandibular/maxillary osteomyelitis in multiple myeloma patients (abstract 4925). Blood 2004;104(11).**
15. **Vannucchi AM, Ficarra G, Antonioli E, Bosi A. Osteonecrosis of the jaw associated with zoledronate therapy in a patient with multiple myeloma. Br J Haematol 2005;128:738.**
16. **Wang J, Goodger NM, Pogrel MA. Osteonecrosis of the jaws associated with cancer chemotherapy. J Oral Maxillofac Surg 2003;61: 1104-7.**
17. **Zarychanski R, Elphee E, Embil J, Walton P, Johnston JB. Osteonecrosis of the jaw associated with pamidronate therapy (abstract 4908). Blood 2004;104(11).**
18. **Position paper of AAOMS on Biphosphonate-Related Osteonecrosis of the jaws. 25 Septiembre 2006.**