

OSTEONECROSIS DE LOS MAXILARES ASOCIADA A BISFOSFONATOS

C.G. LUCHETTI, J. NAPAL, J.BARRALES, S.YANTORNO, J.MILONE, A.E.KITRILAKIS.

Carrera de Magister en Implantología Oral. Universidad Nacional de La Plata.
Instituto de Transplante de Médula ósea. Fundación Mainetti
La Plata, Argentina

INTRODUCCIÓN

Los bifosfonatos son una clase de drogas que inhiben la reabsorción ósea, que fueron desarrolladas ampliamente durante las cuatro últimas décadas, a partir de los trabajos de Herbert Fleisch, quien publica el primer informe en 1968 ⁽¹⁾.

El uso más extendido hasta la fecha ha sido en la prevención y/o tratamiento de la osteoporosis y otras enfermedades del metabolismo del hueso, basado en su capacidad de disminuir la tasa de recambio óseo, a través de la inhibición de la diferenciación de osteoclastos y la disminución de su actividad y sobrevida.⁽²⁾ Habiéndose obtenido buenos resultados, su uso se expandió al tratamiento de patologías oncológicas que presentan afectación ósea, como el Mieloma Múltiple y metástasis óseas, para disminuir el avance de las mismas. Los primeros trabajos datan de principios de los años noventa⁽³⁾, siendo actualmente un componente muy importante del armamentarium terapéutico y con vistas a aumentar aún más su uso, de acuerdo a las investigaciones actuales.⁽⁴⁾

Todos estos efectos beneficiosos se vieron opacados en los últimos tiempos, debido a la aparición de una serie de complicaciones. Si bien se consideraba a los bifosfonatos como un grupo de drogas relativamente seguras, en los últimos tres años una serie de trabajos comenzó a describir una afectación ósea en los huesos maxilares con características similares a una osteomielitis, en pacientes con tratamiento endovenoso con bifosfonatos, fundamentalmente Pamidronato y Acido Zolendrónico, que la mayoría de los autores ha denominado Osteonecrosis de los Maxilares (ONM) asociada a bifosfonatos.^(5,6,7,8,9)

OBJETIVOS

Evaluar las características de la Osteonecrosis Maxilar y su asociación a bifosfonatos, así como analizar los esquemas preventivos y posibles acciones terapéuticas.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se evaluaron seis pacientes con presentación de ONM que se encontraban bajo tratamiento con bisfosfonatos endovenosos como parte de la terapia para Mieloma Múltiple. Asimismo, se analizaron otros casos descritos en la literatura con el fin de comprender mejor la patología.

RESULTADOS

La presentación clínica de los casos evaluados muestra una osteonecrosis de los maxilares, muchas veces con infección sobreagregada, que consecuentemente presenta secuestros óseos y un avance continuo de la pérdida ósea, y en ocasiones con exposición espontánea del hueso al medio oral, características que concuerdan con lo descrito por otros autores.^(5,8,9) Asimismo, en los casos mandibulares observamos parestesia e hiperalgesia en el territorio de innervación del nervio mentoniano, hecho que podría ser el primer signo y motivo de preocupación y consulta por parte del paciente.



El detonante del proceso suele ser, y ha sido en nuestros casos, una extracción dentaria, aunque algunos autores describen otros procedimientos dentales invasivos como cirugía periodontal e implantes dentales, la presencia de una Periodontitis Avanzada, y en una menor proporción un inicio espontáneo.^(5,8)

La localización más frecuente es en los sectores posteriores de la mandíbula^(9,10,11), ubicación de todas nuestras observaciones. En menor medida se describe la afectación del maxilar superior.^(5,11)

En nuestros casos la patología de base fue el Mieloma Múltiple. Otros autores describen metastasis de cancer de mama y próstata y osteoporosis.⁽⁸⁾

Los bifosfonatos más usados, que se han asociado a ONM son el Pamidronato⁽¹⁰⁾ y el Acido Zolendrónico por vía endovenosa.^(8,9) Ruggiero describe 7 casos con Alendronato por vía oral⁽⁵⁾. En nuestra experiencia han sido los dos primeros, asociados con Talidomida, otra de las drogas utilizadas para el tratamiento del Mieloma Múltiple.⁽¹²⁾

DISCUSIÓN

La teoría más aceptada determinaría que la acción de bifosfonatos en altas dosis y por tiempos prolongados produciría una disminución excesiva del turnover óseo, generando ausencia de recambio en zonas altamente calcificadas disminuyendo con el tiempo la irrigación del hueso. En consecuencia la presentación sería la de un hueso de alta densidad, con baja tasa de recambio, y con pérdida de vascularización. En la mayoría de los casos esta situación no generaría una osteonecrosis extensa, sin embargo, al momento de una exodoncia u otro procedimiento invasivo, el hueso se vería expuesto a la necesidad de regenerar y / o cicatrizar y al tener baja tasa de recambio y baja vascularización, no puede hacerlo. Esto determinaría luego una alta probabilidad de infección secundaria que genera el cuadro similar a la osteomielitis al que hacíamos referencia al principio. El problema radica en el hecho de que a diferencia de la osteomielitis, en la ONM existe una afectación de todo el hueso, en cuanto a la baja tasa de recambio y vascularización, por lo cual el desbridamiento para facilitar la cicatrización no solo no ayuda, sino que muchas veces complica el cuadro, debido a que es muy difícil, sino imposible llegar a un margen óseo de resección, con abundante sangrado que permita luego la regeneración.

Tratamiento

A la fecha no existe ningún tratamiento definitivo para esta patología, por lo cual el enfoque fundamental, al menos de momento, debe apuntar a la prevención.

Dentro del aspecto preventivo debería considerarse una adecuada valoración oral de todo paciente oncológico que esté a punto de iniciar terapia con bifosfonatos. De esta manera, todo procedimiento invasivo necesario, debería ser realizado previamente y permitir un adecuado tiempo de cicatrización, antes del inicio de la medicación.⁽⁶⁾ Una vez iniciado el tratamiento, los pacientes deberán ser instruídos acerca de una minuciosa higiene oral (cepillo, hilo y antisépticos colutorios- clorhexidina al 0,12%-) junto con controles periódicos (cada 4 meses) con el odontólogo, con el fin de detectar cualquier patología incipiente y poder manejarla sin realizar tratamientos invasivos.

En el caso de pacientes que ya estén bajo medicación con bifosfonatos y que necesiten una exodoncia, se deberán extremar los cuidados al máximo. Estos incluyen una importante cobertura antibiótica pre y postoperatoria, colutorios y cuidadosa técnica quirúrgica, lo más atraumática posible, incluyendo cierre completo de los tejidos blandos para favorecer la cicatrización. La suspensión de los bifosfonatos no tiene ninguna eficacia debido a que el fármaco no es metabolizado y la vida media en el tejido óseo se calcula en alrededor de los 10 años. Por otra parte, la terapia previa con oxígeno hiperbárico, de gran ayuda en pacientes sometidos a irradiación, parecería no tener efectos beneficiosos en estos casos.^(5,8)

En situaciones post-exodoncia o de cualquier otro procedimiento que exponga hueso, de manera preventiva o ante los primeros síntomas, podría ser beneficiosa la irrigación local con agua oxigenada, 10 vol. En uno de los pacientes evaluados, con ONM incipiente, el uso local de la misma permitió el cierre de los tejidos blandos y una aparente regeneración ósea visible radiográficamente, a la vez que disminuyeron notablemente los efectos asociados de parestesia e hiperalgesia.

Una vez desarrollada la patología, el proceso parecería ser irreversible, continuando con una pérdida gradual en el tiempo. El enfoque quirúrgico para extraer el hueso necrosado parecería no tener efectos beneficiosos debido a la dificultad de llegar a un límite sano, de buena vascularización, que permita la regeneración. De hecho, algunos autores afirman que la cirugía no hace sino agravar el cuadro, resultando en una mayor pérdida ósea.^(5,8) Aunque no ha sido considerado en otros trabajos como opción terapéutica, es importante mencionar, por las razones expuestas más arriba, que no es viable realizar injertos óseos ya que los mismos no tendrían capacidad de revascularizarse.

El hueso necrosado, en tanto no forme secuestros, podría seguir siendo estructuralmente competente y la terapéutica aquí debería apuntar al mantenimiento, evitando la sobreinfección del mismo. Marx y col.⁽⁸⁾ manifiestan que el paciente puede convivir con algo de hueso expuesto mientras no haya infección que acelere la pérdida y cause dolor. En nuestra experiencia, el paciente con mayor ONM, que presenta exposición bilateral de los sectores posteriores de la mandíbula desarrolla una vida normal, siendo el hueso expuesto capaz de brindar adecuado soporte a una prótesis removible. Dicha normalidad solo se ha visto alterada cuando han aparecido manifestaciones dolorosas.

CONCLUSIONES

De acuerdo a nuestras observaciones y a lo referido en la literatura podemos concluir que:

Existe una importante asociación entre el uso de bifosfonatos endovenosos y la ONM, pudiendo la Talidomida jugar un rol importante en el proceso, debido a su acción antiangiogénica.

En la actualidad no existe una terapéutica definitiva para esta condición, siendo la interrelación médico odontólogo fundamental para su correcto manejo.

El enfoque principal es preventivo. Los lavajes locales con agua oxigenada podrían ser beneficiosos ante las primeras manifestaciones.

En los casos ya establecidos, la antibióticoterapia de mantenimiento junto con antisépticos orales parecerían ser la mejor opción para evitar la sobreinfección del hueso expuesto.

Los bifosfonatos permiten tratar con éxito la patología de base de estos pacientes, por lo cual su empleo es, y seguirá siendo, extremadamente útil.

Estudios que evalúen las posibilidades de prevenir y/o revertir la ONM son necesarios de manera urgente.

BIBLIOGRAFÍA

1. Fleisch, H; Russell, R; Bisaz, S; Casey, PA; Muhlbauer, RC. The influence of pyrophosphates analogues (diphosphonates) on the precipitation and dissolution of calcium phosphate in vivo and in vitro. *Calcif. Tissue Res.* 1968, 2 (suppl.), 10-10a
2. Fleisch, H. Bisphosphonates: Mechanisms of action and clinical use. En: Bilezikian et al "Principles of Bone Biology", Ed. Academic Press, 1996, pags.1037-1052
3. Merlini G, Parrinello GA, Piccinini L, et al. Long-term effects of parenteral dichloromethylene bisphosphonate (CL2MBP) on bone disease of myeloma patients treated with chemotherapy. *Hematol Oncol.* 1990, 8(1):23-30.
4. Body JJ. Bisphosphonates for malignancy-related bone disease: current status, future developments. *Support Care Cancer.* 2006 Feb 1; [Epub ahead of print]
5. 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 May;62(5):527-34.
6. Robinson NA, Yeo JF. Bisphosphonates--a word of caution. *Ann Acad Med Singapore.* 2004 Jul;33(4 Suppl):48-9.
7. Melo MD, Obeid G. Osteonecrosis of the maxilla in a patient with a history of bisphosphonate therapy. *J Can Dent Assoc.* 2005 Feb;71(2):111-3.
8. Marx RE, 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 Nov;63(11):1567-75.
9. Badros A, Weikel D, Salama A, et al. Osteonecrosis of the jaw in multiple myeloma patients: clinical features and risk factors. *J Clin Oncol.* 2006 Feb 20;24(6):945-52.
10. Zarychanski R, Elphee E, Walton P, Johnston J. Osteonecrosis of the jaw associated with pamidronate therapy. *Am J Hematol.* 2006 Jan;81(1):73-5.
11. 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 Feb;34(2):120-3.
12. Kumar S, Anderson KC. Drug insight: thalidomide as a treatment for multiple myeloma. *Nat Clin Pract Oncol.* 2005 May;2(5):262-70.