

Caso clínico y actualización

Bifosfonatos y osteoporosis: ¿osteonecrosis maxilar?

Bisphosphonates and osteoporosis: osteonecrosis of the jaw?

Dra. Silvana Picardo¹; Dr. Alejandro Ostrosky²; Dr. Eduardo Rey³

Abstract

It is known the correct therapeutic actions that Bisphosphonates involved in bone tissue when patients are affected with a pathologic cause: Osteoporosis.

This article is supposed to communicate the interaction between nitrogen bisphosphonates and osteoporosis, for that reason AAOMS describes Osteonecrosis of the Jaw (ONJ) as: "Exposed, necrotic bone in the maxillofacial region that has persisted for more than eight weeks with current or previous treatment with bisphosphonates and had no history of radiation to the jaw"

Key words: Bisphosphonates, Bone, ONJ, Osteoporosis, Necrosis, Treatment, Maxillofacial Area.

Resumen

Es sabido la acción terapéutica favorable que los bifosfonatos ocasionan en el tejido óseo en aquellos pacientes que presentan como causa etiológica: osteoporosis.

El presente artículo pretende relacionar tratamiento crónico con bifosfonatos nitrogenados y osteoporosis, para lo cual la AAOMS define el concepto de Osteonecrosis Maxilar (ONM) asociada a tratamiento crónico con bifosfonatos como: "Área ósea necrótica expuesta al medio bucal con más de ocho semanas de permanencia, en presencia de tra-

tamiento crónico con bifosfonatos en ausencia de radioterapia en cabeza y cuello".

Palabras claves: Bifosfonatos, Hueso, ONM, Osteoporosis, Necrosis, Tratamiento, Área Máxilo-Facial.

Introducción

Los bifosfonatos son compuestos sintéticos anticatabólicos, utilizados por la Medicina hace más de tres décadas para el tratamiento de desórdenes esqueléticos: Osteoporosis, enfermedad de Paget, hipercalcemia asociada a mieloma múltiple y metástasis óseas (propias de cáncer de mama, próstata, ovario, pulmón, riñón, etc.), osteogénesis imperfecta y displasia fibrosa (1), (2), (3), (4), (5).

Es conocida la existencia de un delicado equilibrio biológico entre osteoclastos, osteoblastos y osteocitos en normalidad, que en presencia de bifosfonatos tanto nitrogenados como no-nitrogenados, altera su balance (6).

Utilizando la afinidad que el bifosfonato tiene por iones divalentes como el Ca^{+2} al ser endocitado por el osteoclasto y una vez que la droga se encuentra en el interior del mismo, los bifosfonatos no nitrogenados: inactivan la hidrolización del ADP en osteoclastos, provocando toxicidad celular y consecuente apoptosis (1), (7), (8), (9), (10).

Los bifosfonatos nitrogenados aparte de actuar como análogo de tóxicos de ATP, se comportan como diana molecular de FPP-sintetasa; esto implica la inhibición de la síntesis de colesterol y la inhibición de la vía mevalonato impidiendo la síntesis de farnesil-pirofosfato y generil-generil difosfato, consecuentemente esta acción impide la síntesis de isoprostenoides esenciales para la modificación traslacional de GTP inhibiendo la bomba de GTPasa y las resultantes proteína G, Ras, Rho, Rac, afectando la organización del citoesqueleto, tráfico de vesículas como transporte intracelular, formación

1. Ayudante Cátedra de Cirugía y Traumatología
Buco-máxilo-facial II Fac. de Odontología de la UBA. Tesista
doctoral Fac. de Odontología UBA.

E-mail: silvana_picardo@hotmail.com

Lugar de realización: Cátedra de Cirugía y Traumatología
Buco-Máxilo-Facial II Facultad de Odontología, Universidad de
Buenos Aires.

2. Profesor Adjunto de la Cátedra de Cirugía y Traumatología
Buco-máxilo-facial II Fac. de Odontología UBA.

3. Profesor Titular de las Cátedras de Cirugía y Traumatología
Buco-máxilo-facial I y II Fac. de Odontología de la UBA. Jefe del
Servicio de Odontología de la Academia Nacional de Medicina.

del borde en cepillo osteoclástico y proliferación celular con la resultante apoptosis del osteoclasto.

Los bifosfonatos nitrogenados además, inhiben la enzima 3-hidroxi-3-metil glutamil-COA (HMG-COA) reductasa que produce la afectación de osteoclastogénesis; esta disminución provoca también apoptosis celular resultando: pérdida de adherencia del osteoclasto a la superficie ósea. (11), (12).

Pero sobre todo, una teoría posiblemente lógica que explicita el desarrollo de osteonecrosis correspondería a la suspensión de la angiogénesis, ya que los bifosfonatos inhibirían el factor de crecimiento angiogénico (VEGF) (13), (14), (15).

La FDA (Federal Drug Association) asiente que los bifosfonatos corresponden ser drogas seguras y que el 93% de la ONM están asociadas actualmente a terapéuticas que se administran a altas dosis y por vía endovenosa, pero es necesario conocer que el 7% restante corresponden a terapéuticas que se administran por vía oral. (16)

El aumento de reabsorción ósea observada en la osteoporosis corresponde a la afectación de la función osteoclástica, ya que existe una franca disminución de RANK (Receptor de Activación Nuclear Kappa β) y OPG (osteoprotegerina). La estrategia del tratamiento de osteoporosis con bifosfonatos corresponde a inhibir la reabsorción trabecular por parte de los osteoclastos (11), por ende reducen la posibilidad de producir fracturas vertebrales en un 70% y las fracturas de cadera en 41%. Es sabido que estas drogas, afectan la expresión del RANKL (Receptor de Activación Nuclear Kappa β ligando), que corresponde a un factor de diferenciación osteoblástico y que es secretado por dichas células, siendo responsable de la inducción a la reabsorción por parte de osteoclastos al unirse con RANK que se halla expresado en la membrana de dicho macrófago. Por eso: la disminución de RANKL es importante en la terapéutica de la osteoporosis. (17)

Caso clínico

Se presenta a la consulta una paciente de sexo femenino de 69 años de edad, desdentada total, en agosto de 2010; con una lesión de naturaleza crónica: supurante y dolorosa con tejido óseo expuesto al medio bucal correspondiente a postoperatorio quirúrgico de exodoncias de piezas 32, 31, 41, 42, 43 realizada en marzo de 2009 y una exposición ósea de tipo espontánea correspondiente al sector 4 (zona molares) de 5 cm. disto-mesial, 2 cm vestibulo-lingual y 3 cm ocluso-apical. (Foto 1)



Foto 1.

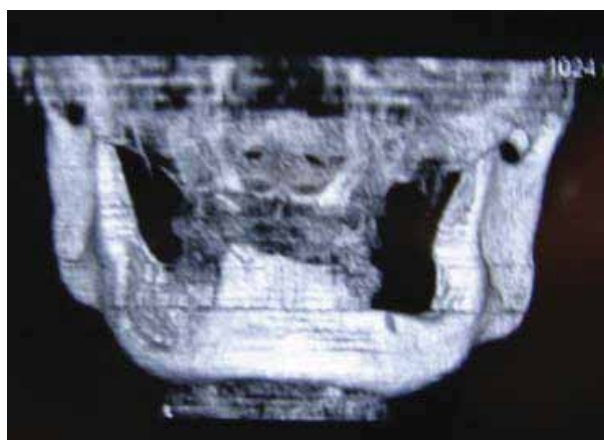


Foto 2.

Presenta una evolución inflamatoria patológica recidivante, adenopatías submentales y submaxilares bilaterales movibles e induradas a la palpación. La paciente presentaba cuadro febril crónico de 38° C.

Se solicitó Tomografía Axial Computada (TAC) cortes axiales y coronales de macizo cráneo-facial en la cual se describen áreas radiolúcidas extensas de naturaleza algodonsa en maxilar inferior zona incisivos bilateral sector 3-4 y zona molares sector 4 con pérdida de sustancia, donde está afectado el nervio dentario inferior, afectando el nervio dentario inferior y provocando anestesia unilateral de la región inervada por el mismo y fístula cutánea submaxilar de larga data. (Fotos 2, 3, 4)

Respecto a su historia médico-clínica la paciente presenta diagnóstico de osteoporosis, por lo cual consumió alendronato 70 mg semanal durante 48 meses y citrato de calcio + vitamina D3 1500 mg, relatando antecedentes de fractura de cadera en 2009. Además tiene como diagnóstico sistémico enfermedad de Parkinson prescrita con levodopa-benserazida.

Se realizaron lavajes antisépticos con yodo povidona al 10% a presión positiva con jeringa tipo



Foto 3.



Foto 4.



Foto 5.

Luer dos veces por semana. Indicando buches con clorhexidina 0,12% en forma ambulatoria diarios. Se prescribió amoxicilina 500 mg + Ac. clavulánico 125 mg solo en el inicio del tratamiento debido al cuadro inflamatorio sistémico agudo remitiendo el cuadro.

Transcurridos seis meses, la paciente expulsó en forma espontánea el fragmento óseo expuesto al medio bucal (sector 4), habiendo comunicación con el medio bucal mediante fístula mesial a la lesión, la cual drena contenido sero-purulento hasta el momento. Respecto a las zonas líticas que se divisan en la TAC región antero-inferior: no existe comunicación intrabucal. (Foto 5)

Discusión

No existe hasta el momento tratamiento efectivo ante la ONM asociadas a bifosfonatos, por eso las terapéuticas preventivas son extremadamente importantes de llevar a cabo. (11), (18), (19)

Algunos médicos aconsejan a "Drug Holiday" (vacaciones terapéuticas de bifosfonatos). (3), (8), (20), (21). Otros autores no acuerdan con dicha moción sosteniendo que la acumulación intraósea es causa primaria para no aconsejar suspensión del tratamiento, ya que dicha concentración perduraría en el tiempo (concentración y tiempo dependiente del bifosfonato prescrito). (2), (16)

Tampoco existe consenso de cuál es el manejo terapéutico de los pacientes que padecen osteonecrosis asociada a tratamiento crónico con bifosfonatos.

El Task force ASMBR of ONJ en el 2007 propone tratamiento conservador y la AAOMS en 2009 adiciona la utilización de lavajes antisépticos, remoción de porciones óseas necróticas, etc. dependiendo el estadio en el cual se encuentre la patología del paciente. (3), (22), (23), (24), (25)

Existen postulados de algunos autores que precorizan la utilización de Cámara Hiperbárica (HBO2), porque ofrece el tratamiento efectivo para la osteoradionecrosis, ya que establece un gradiente de oxígeno propio para la terapéutica dispuesta. (11), (26), (27) Otros autores proponen que no ha resultado ser una terapéutica coadyuvante conveniente que haya brindado algún beneficio terapéutico. (7), (23), (28) y proponen la utilización de ozono-terapia y el PRP (plasma rico en plaquetas). (27)

Marx ofrece una postura más resectiva dividiendo en cuatro tipos terapéuticos propuestos, dependiendo de los cuatro estadios que propone la AAOMS (3):

- Resección y colocación de fijación rígida.
- Resección con colocación demorada de fijación rígida.
- Resección con o sin fijación rígida con reemplazo de tejidos blandos mediante colgajos.
- Resección y reemplazo de tejidos necróticos con colgajos de tejido blando. (29), (30).

El Canadian Consensus Practice Guidelines for Bisphosphonate Associated Osteonecrosis of the Jaw, propuso en 2008 recomendaciones de atención odontológica pre, post y durante el tratamiento con bifosfonatos, la cual debiera llevarse a cabo para una correcta atención clínica. (Figura 1); (2), (25)

Protocolo de atención respecto a tratamiento con bifosfonatos

Recomendaciones antes de iniciar terapia con bifosfonatos

1. Consulta odontológica.
2. Intercomunicación Médico-Odontólogo.
3. Examen clínico y Rx. (periapical + panorámica).
4. Tratamiento dental: eliminar focos infecciosos para prevenir futuras intervenciones quirúrgicas.
5. No considerar la posibilidad futura de colocar implantes.
6. Remoción de torus mandibular o palatino con mucosa adelgazada.
7. Se recomienda profilaxis ATB para cualquier procedimiento invasivo.
8. No es necesario demorar terapia si hay que hacer tratamiento no invasivo; de ser invasivo, esperar un mes post-cirugía para iniciar tratamiento.
9. Una vez iniciado el tratamiento, realizar controles odontológicos periódicos.

Recomendaciones odontológicas a considerar durante la terapia con bifosfonatos

1. Exhaustivo examen odontológico.
2. Examen radiológico: osteólisis, osteoesclerosis, pérdida de inserción, lesión de furcación.
3. Evitar exodoncias.
4. Movilidad de grado 1 y 2: ferulizar.
5. Movilidad de grado 3 con o sin absceso: exodoncia + ATB terapia.
6. Evaluar zonas de posible presión o fricción protética: aliviar.

Tratamiento del paciente con osteonecrosis de los maxilares

1. Informar al paciente.
2. Tratamiento combinado médico-odontológico.
3. Realizar toma biopsia (sólo en pacientes oncológicos).

4. Eliminar o controlar el dolor y prevenir la progresión de hueso expuesto.
5. Control infección: Irrigaciones y buches con clorhexidina 0,12% y ATB terapia, en caso de ser una reagudización con manifestación sistémica.
6. No se recomienda cirugía para no extender el área ósea expuesta y a su vez debilitar el hueso maxilar.

Bibliografía

- 1- Dimitrikopoulos, C, Magopoulos, D. Karakasis: Bisphosphonate-induced avascular osteonecrosis of the jaws: a clinical report of 11 cases. *Int. J. Oral Maxillofac. Surg.* 2006; 35:588-593.
- 2- Aliya A. Khan, George K. B. Sándor, Edward Dore, Archibald D. Morrison, Mazen Alsahli, Faizan Amin, Edmund Peters, David A. Hanley, Sultan R. Chaurdry, David W. Depster, Francis H., Glorieux, Alan J. Nevielle, Reena M. Talxar, Cameron M. Clockie, Majd al Mardini, Terri Paul, Sundeep Khosla, Robert G. Josse, Susan Sutherland, David K. Lam, Robert P. Carmichael, Nick Blanas, David Kendler, Steven Petak, Louis Georges ST-Marie, Jacques Brown, A. Wayne Evans, Loena Rios, Juliet E. Compston. Canadian Consensus Practice Guidelines for Bisphosphonate Associated Osteonecrosis of the Jaw. First Release June 1 2008; *J. Rheumatol* 2008; 35:1391-7.
- 3- Ruggiero SL, Dodson TB, Assael LA, Landesberg R, Marx RE, Mehrotra B; American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws--2009 update. *J Oral Maxillofac Surg.* 2009 May;67(5 Suppl):2-12.
- 4- Tajana I. Jung, Falk Hoffman, Gerd Gleske. Disease-specific risk for an osteonecrosis of the jaw under bisphosphonate therapy. *J. Cancer Res. Clin Oncol* (2010) 136: 363-370.
- 5- Gueiros LA, Lopes MA, Leão JC. Paget's disease and bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws. *J Oral Maxillofac Surg.* 2008 Jun;66(6):1319.
- 6- John B. Nase, Jon B. Suzuki. Osteonecrosis of the jaw and oral bisphosphonate treatment. *J Am Dent Assoc.* 2006 Aug;137(8):1115-9; quiz 1169-70.
- 7- Robert E. Marx. *Oral and Intravenous Bisphosphonate-Induced Osteonecrosis of the Jaws, History, Etiology, Prevention and Treatment.* Quintessence Publishing Co, Inc 2007. Canada.
- 8- Cameron Y. S. Lee, Jon B. Suzuki. CTX Biochemical Marker of Bone Metabolism. Is it a Reliable Predictor of Bisphosphonate-Associated osteonecrosis of the Jaws After Surgery? *Parti: biological Concepts With a Review of the Literature.* *Implant Dent* 2009; 18:492-500.
- 9- Sook- Bin Woo, Jonh W. Hellstein, Jhon R. Kalmar. Systematic Review: Bisphosphonates and osteonecrosis of the Jaws. *Ann. Intern. Med.* 2006; 144:753-761.
- 10- Honorary Director, Second Division of Endocrinology, Alexandra Hospital, Athens Greece. Bisphosphonate-associated adverse events. *Hormones* 2009, 8 (2): 96-110.

- 11- S. Rayman, K. Almas, E.Dincer. Bisphosphonate-related jaw necrosis: A team approach management and prevention. *Int. J. Dental Hygiene* 7, 2009; 90-95.
- 12- Pampu AA, Dolanmaz D, Tüz HH, Avunduk MC, Kişnişçi RS. Histomorphometric evaluation of the effects of zoledronic acid on mandibular distraction osteogenesis in rabbits. *J Oral Maxillofac Surg.* 2008 May;66(5):905-10.
- 13- Aragon-Ching JB, Ning YM, Chen CC, Latham L, Guadagnini JP, Gulley JL, Arlen PM, Wright JJ, Parnes H, Figg WD, Dahut WL. Higher incidence of Osteonecrosis of the Jaw (ONJ) in patients with metastatic castration resistant prostate cancer treated with anti-angiogenic agents. *Cancer Invest.* 2009 Feb;27(2):221-6.
- 14- Vandana Kumar, Barry Pass, Steven A. Guttenberg DDS, MD, John Ludlow, Robert W. Emery, Donald A. Tyndall, Ricordo J. Padilla. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *J. Am Dent Assoc*, Vol 138, N° 5, 602-609.
- 15- Tim Van den Wyngaert, Manon T Huizing, Eric Fossion, Jan B. Vermorken. Scintigraphic evaluation of mandibular bone turnover in patients with solid tumors receiving zoledronic acid. *Oral Oncology* 46 (2010) 214-218.
- 16- J. W. ong, W. Nam, L-H. Cha, S-W. Chung, H. S. Choi- K. M. Kim, K. J. Kim, Y. Rhee, S. K. Lim. Oral bisphosphonates-related osteonecrosis of the jaw: the first report in Asia. *Osteoporosis Int* (2010) 221: 847-853.
- 17- Robert Jonh W, Knight, Chaithan Reddy, Michael A. Rts-hiladze, Gregory Lvoff, David Sherring, Damian Marucci. Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw: Tip of Iceberg. *J. Craniofac Surg* 2010; 21: 25-32.
- 18- José M. Montoya-Carralero, Pablo Parra-Mino, Piedad Ramírez-Fernández, Isabel M. Morata-Murcia, M del Carmen Mompeán-Gambín, José Luis Calvo-Guirado. Dental implants in patients treated with oral bisphosphonates. A bibliographic review. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2010 Jan 1; 15 (1): e 65-69.
- 19- Vitorio Fusco, Anna Baraldi, Anastasios Loidoris, Libero Ciuffreda, Claudia Galassi, Franco Goia, Matteo Scoletta, Sid Berrone, Arnaldo Benech, Cinzia Ortega, Alfredo Berruti. Jaw Osteonecrosis associated with intravenous bisphosphonate: is incidence reduced after adoption of dental preventive measures? *J. Oral Maxillofac Surg* 67:1775-1784, 2009.
- 20- Melo MD, Obeid G. Osteonecrosis of the jaws in patients with a history of receiving bisphosphonate therapy: strategies for prevention and early recognition. *J Am Dent Assoc.* 2005 Dec;136(12):1675-81.
- 21- Burr DB; ASBMR Task Force. Summary of ASBMR Task Force on ONJ. *J Musculoskelet Neuronal Interact.* 2007 Oct-Dec;7(4):354-5.
- 22- Rizzoli R, Vurlet N., Cahall D. Delmas PD, Eriksen EF, Felsenberg D, Grbic J, Jontell M, Landesberg R, Laslop A, Wollenhaupt M, Papapoulos S, Sezer O. Sprrafka M, Reginster JY. Osteonecrosis of the jaw and bisphosphonate treatment for osteoporosis. *Bone.* 2008 May; 42(5):841-7. Epub 2008 Jan 18.
- 23- Yusuf Farouk Suleman- Shabnum Meer, Russel Lurie. Bisphosphonate-induced Osteonecrosis of the Jaw: Review, Clinical Implications and Case Report. *Head and Neck Pathol* (2007) 1: 156-164.
- 24- Philippe Lesclous, Semaan Abi Najm, Jean-Pierre Carrel, Brigitte Baroukh, Tommaso Lombardi, Jean Pierre Willi, René Rizzoli, Jean-Louis Saffar, Jacky Samson. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: A key role of inflammation? *Bone* 45 (2009) 843-852.
- 25- S. Fedele, N. Kumar, R. Davies, J. Fiske, S. Greening, S. Potter. Dental management of patients at risk of osteonecrosis of the jaws: a critical review. *Oral Diseases* (2009) 15, 527-537.
- 26- Alberto Borgioli, Christian Viviani, Marco Duvina, Leila Brancato, Giuseppe Spinelli, Maria Luisa Brandi, Paolo Tonelli. Bisphosphonates-related osteonecrosis of the jaw: Clinical and physiopathological considerations. *Therapeutic and Clinical Risk Management* 2009;5 217-227.
- 27- O. Filleul, E. Crompot, S. Saussez. Bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw: a review of 2400 patient cases. *J Cancer Res Clin Oncol* (2010) 136: 1117-1124.
- 28- L.M. Junquera, R. Martín-Granizo. Diagnóstico, prevención y tratamiento de la osteonecrosis de los maxilares por bisfosfonatos. Recomendaciones de la Sociedad Española de Cirugía Oral y Maxilofacial (SECOM). Comisión Científica de la SECOM, Mayo 22 del 2008.
- 29- Robert E. Marx. Reconstruction of Defects Caused by Bisphosphonate-Induced Osteonecrosis of the Jaws. *American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons. J. Oral Maxillofacial Surgeons* 2009; 67: 107-119, supple 1.
- 30- Philipp Stockmann, Eleftherios Vairaktaris, Falk Wehrhan, Martin Seiss, Stephan Schwarz, Bernd Spriewald, Friedrich-Wilhelm Neukan, Emeka Nkenke. Osteotomy and primary wound closure in bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: a prospective clinical study with 12 month follow-up. *Support Care Cancer* (2010) 18: 449-460.