

## Trabajo de Investigación

---

# Osteonecrosis de los maxilares asociada al uso de bifosfonatos: experiencia en Servicio de Especialidades Odontológicas del Complejo Asistencial Barros Luco



Katherine Lineros G<sup>1</sup>, Marcela Riquelme V<sup>1</sup>, Milton Ramos M<sup>2</sup>, Estefanía Alvarez B<sup>3</sup>, Sebastián Zapata B<sup>3</sup>, Gabriel Zamorano Y<sup>3</sup>.

<sup>1</sup>Cirujano Máxilo Facial, Servicio de Especialidades Odontológicas, Complejo Asistencial Barros Luco. Instructor Departamento de Cirugía y Traumatología Bucal y Máxilo Facial, Facultad de Odontología, Universidad de Chile.

<sup>2</sup>Radíologo Máxilo Facial, Servicio de Especialidades Odontológicas, Complejo Asistencial Barros Luco.

<sup>3</sup>Cirujano Dentista. Ayudante Ad-honorem, Departamento de Cirugía y Traumatología Bucal y Máxilo Facial, Facultad de Odontología, Universidad de Chile.

## Resumen

La osteonecrosis de los maxilares asociada al uso de bifosfonatos es un efecto secundario al uso de estos medicamentos, especialmente en aquellos pacientes que los utilizaron de forma endovenosa. Posee características clínicas y radiológicas particulares. **Objetivos:** describir las características epidemiológicas y clínicas de un grupo de pacientes con osteonecrosis de los maxilares asociada al uso de bifosfonatos. **Resultados:** la epidemiología coincide con lo publicado previamente en la literatura, el principal desencadenante del cuadro fueron las exodoncias una vez establecida la terapia con bifosfonatos, el aspecto radiográfico de las lesiones incluye un patrón óseo puntiforme, que en los casos que se resuelve la patología retoma aspectos de la normalidad. **Conclusiones:** la prevención de estas lesiones realizando una evaluación y tratamiento de los focos en la cavidad oral previo al uso de los bifosfonatos es imprescindible para disminuir la posibilidad de aparición de este cuadro.

**Palabras claves:** osteonecrosis, bifosfonatos, radiografía, imagenología.

## Summary

*Osteonecrosis of the jaws associated with the use of bisphosphonates is a side effect to the use of these drugs, especially in patients who used them intravenously. It has specific clinical and radiographic features. **Objectives:** To describe the epidemiological and clinical characteristics of a group of patients with osteonecrosis of the jaw associated with the use of bisphosphonates. **Results:** epidemiology match previously published in the literature, the main trigger were extractions in patients with established bisphosphonate therapy, the radiographic appearance of bone lesions includes a punctate pattern that in cases where the disease is resolved retakes aspects of normality. **Conclusions:** the prevention of these injuries conducting an assessment and treatment of septic focuses on the oral cavity prior to the use of bisphosphonates is essential to decrease the chance of developing this condition.*

**Keywords:** osteonecrosis, bisphosphonates radiography imaging.

## Introducción

Los bifosfonatos son fármacos utilizados en una serie de patologías que involucran alteración en el mecanismo de reabsorción ósea (osteoporosis<sup>1,2</sup>, alteración del metabolismo óseo en pacientes con falla renal o post trasplante renal<sup>3</sup>, osteoporosis asociada al uso de corticoides<sup>4</sup>) y en patologías malignas como el cáncer de mamas, de próstata y mieloma múltiple<sup>5</sup>. El mecanismo de acción de los bifosfonatos consiste en inhibir la reabsorción ósea mediada por los osteoclastos, al unirse al hueso<sup>6,7</sup>. Otro fármaco, el denosumab, de aparición más reciente, también se utiliza con estos fines terapéuticos, pero funciona mediante otro mecanismo, al unirse al RANK ligando inhibiendo la vía RANKL-RANK, y de este modo inhibiendo la formación, función y supervivencia de los osteoclastos<sup>6</sup>.

La osteonecrosis de los maxilares asociada al uso de bifosfonatos es una entidad de la cual se empezó a hablar alrededor del 2003, cuando una serie de casos de exposición de hueso en los maxilares, dolorosa y refractaria al tratamiento médico o quirúrgico, se presentó en pacientes que se encontraban siendo tratados con pamidronato o zolendronato. Esta situación hasta ese momento no se consideraba entre los potenciales efectos adversos de estas drogas<sup>8</sup>. Desde entonces, se ha convertido en un efecto secundario conocido y grave que se produce predominantemente en pacientes que recibieron administraciones intravenosas de bisfosfonatos como tratamiento de una enfermedad subyacente maligna<sup>9</sup>. La aparición de casos de osteonecrosis en pacientes que consumían denosumab<sup>10,11</sup> y otras terapias antiangiogénicas sugirió cambiar el nombre del cuadro por "osteonecrosis asociada a medicamentos"<sup>9,12</sup>.

Para definir un caso de osteonecrosis de los maxilares asociada al uso de bifosfonatos se deben cumplir 3 características: a) Tratamiento actual o previo con drogas antireabsortivas o antiangiogénicas, b) exposición de hueso, o hueso que se puede sondear a través de una fístula intra o extraoral en la región maxilofacial que ha persistido por más de 8 semanas y c) sin historia de radioterapia en los maxilares y metástasis en estos huesos<sup>12</sup>. La patofisiología de la osteonecrosis asociada a bifosfonatos involucra cuatro posibles mecanismos: supresión del recambio óseo, lo que acumularía microdaños en los maxilares e impediría la reparación ante traumas; supresión de la angiogénesis; disfunción inmunológica en los pacientes con cáncer y finalmente la presencia de infección<sup>12,13,14</sup>. La prevalencia varía dependiendo del tipo de patología de base del paciente, del tipo de fármaco al cual fue expuesto y de la vía de administración del mismo<sup>9,12,13,14</sup>. En los pacientes con osteoporosis consumiendo bifosfonatos vía oral un

0% a 0.04% ha presentado osteonecrosis, mientras que en aquellos con terapia de bifosfonatos endovenosa la prevalencia es de 0% a 0.348%. Para los pacientes oncológicos, con tratamiento endovenoso a altas dosis de bifosfonatos, la prevalencia es de 0% a 0.186%, mientras otros estudios señalan un 6.7%. Aquellos con tratamiento con denosumab, la tasa de necrosis es del 0.7% a 1.9%<sup>9,12,13,14</sup>.

El objetivo de este artículo es describir las características epidemiológicas y clínicas de un grupo de pacientes con osteonecrosis de los maxilares asociada al uso de bifosfonatos.

## Materiales y Métodos

Se estudiaron 26 casos de pacientes con osteonecrosis asociado al uso de medicamentos (bifosfonatos) que consultaron entre los años 2010 y 2015, y se procedió a describir la epidemiología y características clínicas de ellos.

## Resultados

**Tabla 1.** Pacientes por sexo (n=26)

Mujeres	20
Hombres	6

**Tabla 2.** Patología de base

Cáncer de mama	8
Osteoporosis	8
Cáncer de próstata	6
Mieloma múltiple	2
VIH en terapia retroviral	1

**Tabla 3.** Ubicación de las lesiones

	n	Región
Maxilar	2	Molares
	3	Premolares
Mandíbula	15	Molares
	7	Premolares

*Nota: un paciente presentó 2 lesiones de forma simultánea*

**Tabla 4.** Tratamiento realizado

Casos resueltos	Tratamiento farmacológico y aseo quirúrgico	18
	Tratamiento quirúrgico con plasma rico en fibrina	2
Casos no resueltos		6

## Discusión

Los datos obtenidos coinciden con los publicados en la literatura. En cuanto al sexo la mayor prevalencia en mujeres se puede explicar porque la osteoporosis y el cáncer de mamas son patologías mayormente diagnosticadas en este sexo. La mayoría de nuestros pacientes tenían de base una patología oncológica, la cuales suelen tratarse con bifosfonatos endovenosos, los cuales se ha visto presentan mayor probabilidad de generar osteonecrosis<sup>9,12,13,14</sup>.

Dentro de los factores que desencadenaron el episodio, las exodoncias son las más habituales. Se ha estimado que para los pacientes que consumen bifosfonatos orales el riesgo de osteonecrosis post exodoncia es del 0.5%, mientras que para los que utilizan bifosfonatos endovenosos este riesgo puede ir desde el 1.6% al 14.8%<sup>12</sup>. Por esta razón es importante seguir un estricto protocolo previo al inicio de la terapia por bifosfonatos u otros medicamentos antiresortivos, que asegure que la cavidad oral de los pacientes se encuentre sana, sin focos que posteriormente impliquen la necesidad de extraer piezas dentarias. Algunos autores consideran que el riesgo de desarrollar osteonecrosis en otras intervenciones distintas a las exodoncias que implican terapia invasiva en el hueso (periodoncia, implantología) es homologable al de la cirugía oral, por lo cual se deberían seguir las mismas normas para prevenir este cuadro<sup>12</sup>. También es importante mencionar el riesgo de una prótesis mal ajustada que se encuentre traumatizando la mucosa oral, que podría causar la ulceración de esta, con la posterior exposición de tejido óseo y consecutiva necrosis. Una vez eliminados los focos y rehabilitado el paciente, debe seguir manteniéndose en controles odontológicos que permitan pesquisar signos tempranos de osteonecrosis, y además reforzar la educación acerca de la importancia de mantener una buena higiene oral.

La ubicación de las lesiones concuerda con lo reportado previamente por otros estudios. La osteonecrosis se presenta mayormente en la mandíbula, presumiblemente por su anatomía, con una cortical ósea más gruesa en comparación con el maxilar.

Si bien el diagnóstico de la osteonecrosis de los maxilares asociada al uso de bifosfonatos es realizado en base a la anamnesis y el examen clínico, el aporte de la imagenología es muy importante en el control de la evolución de este cuadro, determinar la extensión de las lesiones y también permite visualizar posibles fracturas patológicas. Existen signos que se pueden observar en radiografías convencionales y en estudios volumétricos tales como esclerosis focal o difusa, adelgazamiento del canal mandibular, radiolucidez periradicular uniforme, interrupción de la cortical, aumento de la densidad y grosor de la lámina dura, alvéolos post extracción vacíos<sup>9,14,15,16</sup>. Lo que nosotros observamos en nuestros pacientes fue un patrón óseo de tipo compacto, que no coincide con lo esperado para el grupo etáreo del paciente. Específicamente en la zonas de necrosis se encontró una banda radiolúcida alrededor del hueso neurótico, y bajo esa banda un patrón óseo puntiforme, que nos indicaría que la patología aún está activa. En los casos que se trataron exitosamente, ya sea mediante secuestrectomía, aseo quirúrgico o plasma rico en fibrina, hay un cambio de ese patrón puntiforme, donde el hueso recupera su estructura original, lo cual sería un signo de reparación ósea.



Imagen 1. Radiografía periapical correspondiente al caso de la imagen 1. Obsérvese el patrón óseo alterado, con aspecto puntiforme, esclerosis difusa, y alvéolo sin relleno óseo.



Imagen 2. Aspecto clínico de una lesión en el maxilar superior, obsérvese la fístula activa en distal de la misma.



Imagen 3. Aspecto clínico de una lesión mandibular, con fistula cutánea.

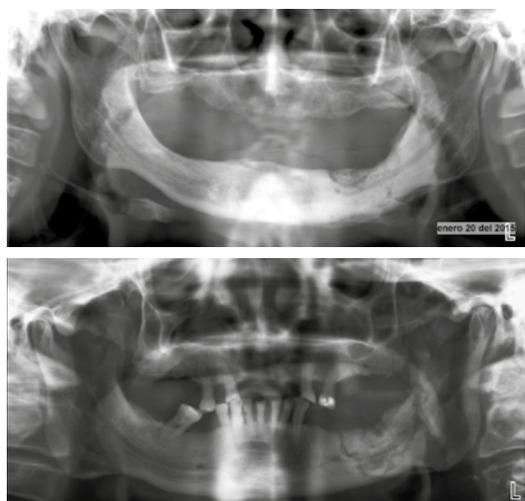


Imagen 4. Radiografía panorámica, donde se aprecia la progresión del cuadro del caso de la imagen 3.

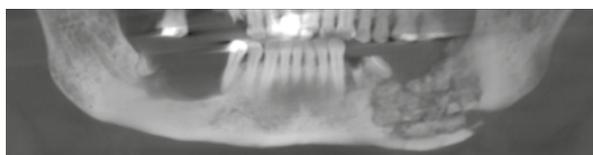


Imagen 5. Se presenta vista panorex de mandibula con alta densidad osea y necrosis medicamentosa por uso de bifosfonatos en cuerpo mandibular izquierdo.



Figura 6. Se presenta patrón mas frecuente en secuestros por necrosis medicamentosa a uso de bifosfonato, area de secuestro rodeado de una banda radiolucida y aparición de areas puntiforme radiolucidad alrededor de la lesión.

Hasta el momento no existe un tratamiento estándar establecido para este cuadro. La Asociación Americana de Cirujanos Orales y Máxilo Faciales clasificó los distintos estadios de la osteonecrosis de los maxilares asociada al uso de bifosfonatos, y además estableció guías de manejo<sup>12</sup>. En las etapas asintomáticas el cuidado va dirigido hacia la prevención y educación del paciente. Luego a medida que avanza el cuadro, se recomienda el manejo antibiótico cuando hay infección, enjuagues de con antisépticos, manejo del dolor, y secuestrectomías en caso de ser necesario<sup>12, 13,14</sup>. Sin embargo, estos tratamientos son principalmente paliativos, y los pacientes pueden seguir con tejido óseo necrótico expuesto, susceptible de sobreinfectarse, con la alteración en la calidad de vida que esto conlleva. Este enfoque conduce solamente a la estabilización de la necrosis y a una leve mejoría<sup>17</sup>. Otras terapias no invasivas incluyen tratamientos con terapia de láser de bajo poder, con una tasa de mejoría del 30%, y el uso de cámaras hiperbáricas en asociación al tratamiento antibiótico o secuestrectomía, sin resultados estadísticamente significativos<sup>9,17</sup>. Dentro de los enfoques quirúrgicos, se ha propuesto cirugía conservadora (secuestrectomía o debridación superficial asociado a antibioterapia), cirugía resectiva mayor (hemimandibulectomía, resección en bloque) y ablación mediante láser. Estas intervenciones tienen una alta tasa de éxito, y en el caso de las resecciones mayores, es necesario reconstruir el defecto óseo<sup>17</sup>. En relación al uso de concentrados plasmáticos, una revisión sistemática del 2015<sup>18</sup>, mostró que el uso de plasma rico en plaquetas en sitios donde se realizó resección de tejido necrótico favorece la cicatrización del sitio quirúrgico. Hasta el momento contamos con 2 casos tratados así, ambos con resultados satisfactorios.

## Conclusiones

Dado el desafío que representa el manejo de la osteonecrosis de los maxilares asociada al uso de bifosfonatos, el enfoque preventivo es de suma importancia, y es necesario asegurarse que los pacientes que vayan a comenzar terapia con drogas antiresortivas, además del manejo de los factores de riesgo sistémicos, tengan una reducción de los factores de riesgo locales tales como enfermedad periodontal, focos periapicales, dientes no rehabilitables, y aún resueltos deben mantenerse en control. El aporte de la radiología es fundamental en el control y evaluación de la progresión del cuadro, y existen características radiológicas en los maxilares de las cuales hay que estar alerta, ya que podrían ser una señal de alerta de la instalación de este cuadro.

## Referencias

1. Wells G, Cranney a, Peterson J, Boucher M, Shea B, Welch V, et al. Alendronate for the primary and secondary prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal women (Review). *Cochrane Libr.* 2011;(9).
2. Eriksen EF, Díez-Pérez A, Boonen S. Update on long-term treatment with bisphosphonates for postmenopausal osteoporosis: A systematic review. *Bone.* Elsevier B.V.; 2014;58:126-35.
3. Palmer SC, McGregor DO, Strippoli GF. Interventions for preventing bone disease in kidney transplant recipients. *Cochrane database Syst Rev.* 2007 Jan.
4. Homik J, Cranney A, Shea B, Tugwell P, Wells G, Adachi R, et al. Bisphosphonates for steroid induced osteoporosis. *Cochrane database Syst Rev [Internet].* 2000 Jan.
5. Tolia M, Zygogianni A, Kouvaris JR, Meristoudis C, Margari N, Karakitsos P, et al. The Key Role of Bisphosphonates in the Supportive Care of Cancer Patients. *Anticancer Res.* 2014;34:23-37.
6. Yee AJ, Raje NS. Denosumab, a RANK ligand inhibitor, for the management of bone loss in cancer patients. *Clin Interv Aging.* 2012;7:331-8.
7. Iglesias JE, Salum FG, Figueiredo MA, Cherubini K. Important aspects concerning alendronate-related osteonecrosis of the jaws: a literature review. 2015;169-78.
8. Marx RE. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: A growing epidemic. *J Oral Maxillofac Surg.* 2003;61(9):1115-7.
9. Otto S. *Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw.* 1st ed. Otto S, editor. Berlin: Springer; 2014.
10. Malan J, Ettinger K, Naumann E, Beirne OR. The relationship of denosumab pharmacology and osteonecrosis of the jaws. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* Elsevier; 2012;114(6):671-6.
11. You T min, Lee K-H, Lee S-H, Park W. Denosumab-related osteonecrosis of the jaw: a case report and management based on pharmacokinetics. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* Elsevier Inc.; 2015;120(5):548-53.
12. Ruggiero SL, Dodson TB, Fantasia J, Goodday R, Aghaloo T, Mehrotra B, et al. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons Position Paper on Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw—2014 Update. *J Oral Maxillofac Surg* 2014;72:1938-56.
13. Yamashita J, McCauley LK. Antiresorptives and osteonecrosis of the jaw. *J Evid Based Dent Pract.* Elsevier Inc.; 2012;12(3 SUPPL.):233-47.
14. Khan AA, Morrison A, Hanley DA, Felsenberg D, McCauley LK, O’Ryan F, et al. Diagnosis and management of osteonecrosis of the jaw: a systematic review and international consensus. *J Bone Miner Res.* 2015 Jan;30(1):3-23.
15. Hutchinson M, O’Ryan F, Chavez V, Lathon P V., Sanchez G, Hatcher DC, et al. Radiographic Findings in Bisphosphonate-Treated Patients With Stage 0 Disease in the Absence of Bone Exposure. *J Oral Maxillofac Surg.* Elsevier Inc.; 2010;68(9):2232-40.
16. Rocha GC, Jaguar GC, Moreira CR, Neves EG, Fonseca FP, Pedreira EN. Radiographic evaluation of maxillofacial region in oncology patients treated with bisphosphonates. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* Elsevier; 2012;114(5 Suppl):S19-25.
17. Rupel K, Ottaviani G, Gobbo M, Contardo L, Tirelli G, Vescovi P, et al. A systematic review of therapeutical approaches in bisphosphonates-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ). *Oral Oncol.* Elsevier Ltd; 2014;50(11):1049-57.
18. Del Fabbro M, Gallesio G, Mozzati M. Autologous platelet concentrates for bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw treatment and prevention. A systematic review of the literature. *Eur J Cancer.* Elsevier Ltd; 2015;51(1):62-74.