



Osteonecrosis de los maxilares asociada a bifosfonatos en pacientes con cáncer

Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws in patients with cancer

Dr. José Martín Toranzo Fernández

Jefe del Servicio de Cirugía Maxilofacial del Hospital Central "Dr. Ignacio Morones Prieto", SLP.

Dr. Carlos Eduardo Flores Valdés

Egresado del Servicio de Cirugía Maxilofacial del Hospital Central "Dr. Ignacio Morones Prieto", SLP.

Dr. Enrique Dario Amarillas Escobar

Residente del tercer año del Servicio de Cirugía Maxilofacial del Hospital Central "Dr. Ignacio Morones Prieto", SLP.

Resumen

Se presenta un estudio epidemiológico sobre la frecuencia de osteonecrosis de los maxilares asociada a la utilización de bifosfonatos en pacientes con cáncer. La información fue obtenida de la base de datos del Hospital Central "Dr. Ignacio Morones Prieto" de San Luis Potosí en el periodo comprendido de 1998 a 2006. Durante este periodo se administraron bifosfonatos a 50 pacientes con diagnósticos de cáncer de mama, próstata y mieloma múltiple, y sólo 7 (14%) de ellos presentaron osteonecrosis mandibular. El Ácido Zoledrónico fue el causante más frecuente de esta patología con 4 (57%) casos.

Abstract

This article shows an epidemic study on the frequency of osteonecrosis of the jaws associated

with the use of bisphosphonates in patients with cancer. The data were obtained from the database of the Central Hospital "Dr. Ignacio Morones Prieto" of the City of San Luis Potosí México in the period from 1998 to 2006. During this period, were administered to 50 patients with diagnoses of breast, prostate cancer and multiple myeloma; 7 (14%) of them presented mandibular osteonecrosis. Zoledronic acid was the substance that more frequently caused this pathology with 4 (57%) cases.

Antecedentes

El primer bifosfonato (BF) se sintetizó en Alemania en 1865. En 1966 Fleisch descubrió que los pirofosfatos inorgánicos prevenían la calcificación de los fluidos corporales mediante su unión a los cristales de hidroxiapatita. También reportó que las formas orales de pirofosfato son inactivadas por las fosfatasa secretadas en la mucosa gastrointestinal. En un intento por encontrar análogos del pirofosfato para prevenir la resorción ósea en ciertos padecimientos del metabolismo óseo, se estudiaron drogas como los difosfonatos ahora llamados bifosfonatos que toleraron la ruta oral.¹

La primera generación de BF fue el etidronato, tiludronato y clodronato.² El etidronato, el más potente de los BF, fue el primero en ser utilizado en humanos para el tratamiento de la miositis osificante y para prevenir la formación de hueso hipertrófico después del reemplazo

total de cadera. También se utilizó en pastas de dientes para prevenir el cálculo dental.^{3,4} Actualmente se cuentan con BF de segunda y tercera generación que son menos potentes que el etidronato.

La osteonecrosis fue vista por primera vez en trabajadores de la industria de los fósforos en el siglo XIX y principios del XX, causada por exposición crónica al fósforo y se denominaba fosfonecrosis. Esto fue comunicado en 1845 por Lorinser.⁵ En 1944 Kennon y Hallem reportan afección de los maxilares, mayormente de la mandíbula por contacto con fósforo y se caracterizaba por necrosis extensa y supuración.⁵⁻⁷

Marx fue el primero en identificar 36 casos de osteonecrosis de los maxilares (ONM) en 2003⁸ y Ruggiero y cols. en 2004 reportaron 63 casos.⁹ Ambos asociados a BF intravenosos. A partir de estos estudios se han reportado números casos en la literatura mundial, especialmente de habla inglesa.¹⁰

Desde 2003 se han reportado al menos 865 casos de ONM atribuidos a estos agentes. El 96% de estas publicaciones se asocian con administración intravenosa de pamidronato y zoledronato, mientras que el 3% se han asociado con bifosfonatos orales, especialmente el alendronato. La mandíbula se ha visto mayormente afectada con 63% a 68% de los casos, 24% a 28% el maxilar, y 4.2% ambos maxilares.¹ La región posterior de la mandíbula en el área de molares es el sitio más frecuente con 65% de los casos.¹¹

Más de 2000 casos se han reportado por la FDA.¹² El primer caso reportado de ONM en Cirugía Maxilofacial fue en un fracaso de implantes osteointegrados.¹³ Se ha reportado osteonecrosis extragnática en el conducto auditivo externo.

Otros términos de ONM que se mencionan en la literatura son necrosis avascular de los maxilares, fosfonecrosis de los maxilares, osteomielitis por BF, osteonecrosis por BF, osteoquimionecrosis por BF y osteoquimionecrosis.¹

La comparación con la osteoradionecrosis es importante porque son contemporáneas. Cuando apareció ésta en 1920, con lo primero que se comparó fue con la fosfonecrosis. Las diferencias fueron notadas por Thoma en 1941 y después las describe como entidades separadas en 1965.^{5-7,14}

Introducción

La osteonecrosis ha sido asociada a una gran variedad de causas en pacientes con cáncer, incluyendo quimioterapia, radioterapia, corticosteroides, y recientemente bifosfonatos.¹⁵

Los BF son análogos del pirofosfato que tienen una gran afinidad por la hidroxipatita ósea. Son resistentes a la hidrólisis enzimática, no se metabolizan y se excretan inalterados.

Se desconoce el mecanismo exacto de los BF, pero se ha demostrado que son potentes inhibidores de la actividad osteoclástica alterando así la remodelación ósea. Los osteoblastos continúan su función que resulta en incremento de la densidad del hueso.¹⁶ También aumentan la apoptosis de los osteoclastos¹⁵ e inhiben el desarrollo de precursores de osteoclastos de la médula ósea. Asimismo, inhiben la angiogénesis al disminuir la mitosis de las células endoteliales e incrementar su apoptosis.¹⁶

Los bifosfonatos intravenosos como el pamidronato y zoledronato se utilizan para el tratamiento de la enfermedad de Paget, displasia fibrosa, osteogénesis imperfecta, mieloma múltiple y metástasis en hueso. Los bifosfonatos orales como el alendronato, risedronato y etidronato se utilizan en osteoporosis, osteopenia y necrosis avascular. El ibandronato se administra intravenoso u oral para el tratamiento de la metástasis ósea y osteoporosis.¹

Se utilizan también como agentes quimioterapéuticos paliativos en pacientes con cáncer de mama, próstata y pulmón, los cuales son responsables del 80% de las metástasis a hueso.³ Se ha demostrado que el ácido zoledrónico tiene actividad antineoplásica, posiblemente debida a la alteración de factores de crecimiento en el hueso, tales como el factor de crecimiento transformante β , factor de crecimiento insulínico tipo I, factor de crecimiento derivado de plaquetas, y otros péptidos de la matriz ósea, así como a su efecto antiangiogénico.¹⁶

El inconveniente de los BF es que al alterar la cantidad y calidad del hueso y su vascularización producen problemas de necrosis y subsecuentemente infección especialmente en la mandíbula.¹⁶⁻¹⁷ Se han encontrado colonias de *Actinomyces* en algunos casos de osteonecrosis y osteoradionecrosis, lo cual sugiere ser los agentes causales de infección.^{1,2} El efecto acumulativo de los BF esta dado porque no sufren metabolismo. Su vida media es de 1-10 años.¹⁸

Las características clínicas de ONM incluyen áreas de exposición ósea, alveolos postextracción que no sanan, dolor, movilidad y pérdida de órganos dentarlos, fístulas cutáneas, fístulas oro-antrales, salida de material purulento, inflamación, parestesia y exfoliación de secuestros.¹ Radiográficamente se observan secuestros, osteolisis y osteoesclerosis.^{19,20}

Se desconoce la incidencia exacta de ONM, sin embargo varios reportes estiman en 1 por 10,000.³ La incidencia de ONM por zoledronato es de 9.4% a 10%, y 14% a 14.3% por pamidronato.¹

Los factores de riesgo para desarrollar ONM son género femenino, edad avanzada, caucásicos, radioterapia, quimioterapia, tratamiento con esteroides, discrasias sanguíneas, consumo de alcohol y tabaco, cirugía dentoalveolar, regiones desdentadas, pobre higiene bucal, enfermedad periodontal, presencia de torus palatino y linguales, trauma de los maxilares,

fracturas patológicas e infección.^{3,10,21} El 80% de los casos de osteonecrosis por BF se desarrollan después de una exodoncia.

Material y método

Se realizó un estudio retrospectivo en base a datos obtenidos del Departamento de Bioestadística y del Archivo Clínico del Hospital Central "Dr. Ignacio Morones Prieto" de San Luis Potosí, de pacientes tratados por los Servicios de Oncología Médica y Cirugía Maxilofacial en el periodo de 1998 a 2006, para conocer la frecuencia de ONM en pacientes con cáncer tratados con BF.

Resultados

Durante este periodo fueron atendidos 547 pacientes; 338 (61.8%) mujeres y 209 (38.2%) hombres, de edades de 24 a 87 años, con los siguientes diagnósticos: 296 (54.1%) con cáncer de mama (CM), 116 (21.2%) con cáncer de próstata (CP), 86 (15.7%) con mieloma múltiple (MM) y 49 con osteomielitis (9%).

Cincuenta (9.1%) de éstos pacientes recibieron tratamiento con BF. Siete (14%) de estos pacientes presentaron ONM de los maxilares en un rango de edad de 72 a 84 años, y contaban con los siguientes diagnósticos: 2 mujeres con CM, 2 hombres y 1 mujer con MM, 1 hombre con CP y 1 mujer con cáncer metastásico desconocido y osteosarcomas. Ninguno de éstos pacientes recibió radioterapia en cabeza y cuello. La administración de BF en estos pacientes se realizó en un periodo de 6 meses a 2 años en dosis de 60 a 90 mg por vía intravenosa (IV). Los BF utilizados fueron: Ácido Zoledrónico a 4 pacientes, Ácido Zoledrónico más Alendronato a 2 pacientes y Pamidronato a 1 paciente. También recibieron otros agentes quimioterapéuticos como: tamoxifeno, taxotere, novoban, genoxal, Adriblastina, Ciclofosfamida y Fluroxacilo.

Las localizaciones de osteonecrosis fueron la región posterior mandibular derecha en el 72% de los casos y la región posterior bilateral en el 28% de los casos. Las manifestaciones clínicas y radiográficas de los pacientes con osteonecrosis fueron: aumento de volumen, dolor, fiebre y salida de material purulento, así como presencia de secuestros óseos. Los factores que aparentemente ocasionaron la aparición de osteonecrosis fueron exodoncias en 4 pacientes, endodoncia en 1 paciente y enfermedad periodontal en 1 paciente. Sólo 1 paciente no tuvo relación con algún tratamiento dental.

Discusión

La incidencia de osteonecrosis en este estudio fue baja con sólo 7 casos en un periodo de 9 años, contrario a las estadísticas de los Estados Unidos por ejemplo, en el que existe un mayor uso de estos medicamentos y el volumen de pacientes es también mayor. Se estima que cada año se prescriben 30 millones de BF solo en Estados Unidos.³

El Ácido Zoledrónico se ha reportado como el BF más frecuentemente relacionado con ONM, lo cual concuerda con nuestros resultados.

En la reunión de la American Society of Clinical Oncology, Hoff y cols. reportan que la incidencia de ONM en pacientes con MM fue de 14 de 448 (3.1%), y en pacientes con CM de 16 de 1,338 (1.2%). Los pacientes fueron tratados con BF de 1996 a 2004 durante 89 meses.²²

Wang y cols. encontraron en una serie de 1,086 pacientes que 447 (41 %) fueron tratados con BF: 292 por MM, 81 por CM y 69 por CP. Once (3.8%) pacientes con MM desarrollaron ONM, 2 (2.5%) con CM y 2 (2.9%) con CP. Los pacientes fueron tratados durante 60 meses.¹⁸

Mavrokokki y cols. informan una serie de 158 casos con ONM, de los que 73% se desarrollaron tras exodoncias. También reportan 31 (27.2%) casos de MM que desarrollaron ONM de 114 pacientes con enfermedades óseas tratadas con BF.²³

La American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons ha establecido parámetros para el manejo de pacientes bajo terapia con BF y pacientes con ONM:

En pacientes tratados con BF IV se deben evitar procedimientos que involucren exposición del hueso y tratar con endodoncia los órganos dentarios no restaurables.

- En pacientes tratados con BF orales, no existe contraindicación para realizar cirugía dentoalveolar si los han utilizado por menos de 3 años. Pacientes con menos de 3 años de tratamiento con BF orales más esteroides y pacientes con más de 3 años de uso de BF orales suspender los BF por 3 meses y reiniciarlos después de la completa curación ósea.
- El tratamiento de pacientes es Estadio I de ONM (exposición de hueso necrótico



asintomáticos, sin datos de infección) consiste en realizar enjuagues con gluconato de clorhexidina al 0.12%.

- El tratamiento en pacientes en Estadio II de ONM (exposición de hueso necrótico con dolor y evidencia de infección) consiste en administración de antibióticos (penicilina, cefalexina, clindamicina o fluoroquinolona de primera generación) y enjuagues.
- El tratamiento en pacientes en Estadio III de ONM (exposición de hueso necrótico con dolor, infección, fractura patológica, fístula extraoral u osteolisis) consiste en desbridación quirúrgica, resección ósea, antibioticoterapia y extracción de órganos dentarlos sintomáticos.

La International Myeloma Foundation recomienda suspender el BF por 2-4 meses para facilitar la recuperación de pacientes con ONM.

Otras modalidades terapéuticas propuestas recientemente son el uso de oxígeno hiperbárico,²⁴ la aplicación de plasma rico en factores de crecimiento¹⁵ y administración de hormona paratiroides.²⁵

La prevención de ONM en pacientes que van a iniciar terapia con BF consiste en realizar exámenes dentales cada 3 meses, eliminación de focos sépticos, rehabilitación e instrucción para cepillado dental y uso de auxiliares de limpieza.^{3,10}

Referencias bibliográficas

1. Brooks JK, Gilson AJ, Sindler AJ, Ashman SG, Schwartz KG, Nikitakis NG. Osteonecrosis of the jaws associated with use of risedronato: report of 2 new cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2007; 103: 780-786.
2. Cizmeci SF, Saracoglu TU, Durmus A, Bagis B. severe osteomyelitis of the mandible associated with the use of non-nitrogen-containing bisphosphonate (disodium clodronate): report of a case. *J Oral Maxillofac Surg* 2007; 65: 562-565.
3. Gutta R, Louis PJ. Bisphosphonates and osteonecrosis of the jaws: science and rationale. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2007; 104: 186-193.
4. Hellstein JE, Marek CL. Bisphosphonate osteonecrosis (bisphosphonate jaw): Is this phossy jaw of the 21st century? *J Oral Maxillofac Surg* 2005; 63: 682-689.
5. Wang J, Goodger NM, Proglor MA. Osteonecrosis of the jaws associated with cancer chemotherapy. *J Oral Maxillofac Surg* 2003; 61: 1104-1117.
6. Assael L. New foundations in understanding osteonecrosis of the jaws. *J Oral Maxillofac Surg* 2004; 62: 139-143.
7. Estilo CI, Poznick VC, Williams T. Osteonecrosis of the maxilla and mandible in patients treated with bisphosphonates: a retrospective study. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2004; 22: 750-755.
8. Marx RE, Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws. A growing epidemic. *J Oral Maxillofac Surg* 2003; 61: 1115-1117.
9. Ruggiero SJ, Mebrota B, Rosenberg TJ, Engroff SJ. Osteonecrosis of the jaws associated with the use of bisphosphonates. A review of 63 cases. *J Oral Maxillofac Surg* 2004; 62: 527-533.
10. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *J Oral Maxillofac Surg* 2007; 65: 369-376.
11. Zavras AI, Zhu S. Bisphosphonates are associated with increased risk for jaw surgery in medicare claims data: is it osteonecrosis? *J Oral Maxillofac Surg* 2006; 64: 917-923.
12. American Dental Association council on scientific affairs: Dental management of patient receiving oral bisphosphonate therapy. *JADA* 2006; 137: 1144-1150.
13. Starck WJ, Epker BN. Failure of osteointegrated dental implants after disphosphonate therapy for osteoporosis: a case report. *Int J Oral Maxillofac Implants* 1995; 10: 74-78.
14. 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; 63: 1567-1575.
15. Martins CM, Saraceni IC, Henrique KD, Rocha AS, Feher O, Oliveira dM, Zardetto C. Treatment of avascular osteonecrosis of the mandible in cancer patients with a history of bisphosphonate therapy by combining bone resection and autologous platelet-rich plasma: report of 3 cases. *J Oral Maxillofac Surg* 2007; 65: 349-355.
16. Herbozo PJ, Briones DL, Ferres AJ, Torrealba RL. Severe spontaneous cases of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *J Oral Maxillofac Surg* 2007; 65: 1650-1654.
17. Woo SB, Hellstein JW, Kalmar J. Bisphosphonates and osteonecrosis of the jaws. *Ann Intern Med* 2006; 144: 753-761.
18. Wang PE, Kaban LB, Strewler GJ, Raje N, Troulis MJ. Incidence of osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma and breast or prostate cancer on intravenous bisphosphonate therapy. *J Oral Maxillofac Surg* 2007; 65: 1328-1331.
19. Bianchi SD, Scoletta M, Bozzalla CF, Migliaretti G, Mozzati M. Computerized tomographic findings in bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw in patients with cancer. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2007; 104: 249-258.
20. Chiandussi S, Biasotto M, Dore F, Cavali F, Cova MA, Lenerda RD. Clinical and diagnostic imaging of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws. *Dentomaxillofac Radiol* 2006; 35: 236-243.
21. Bagan JV, Murillo J, Jimenez Y, Poveda R, Milian MA, Sanchez JM. Avascular jaw osteonecrosis in association with cancer chemotherapy: series of 10 cases. *J Oral Pathol Med* 2005; 34: 120-124.
22. Hoff AO, Toth BB, Altundag K. Osteonecrosis of the jaw in patients receiving intravenous bisphosphonate therapy. *J Clin Oncol* 2006; 24: 85.
23. Mavrokokki T, Cheng A, Stein B, Goss A. Nature and frequency of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws in Australia. *J Oral Maxillofac Surg* 2007; 65: 415-423.
24. Freiburger JJ, Padilla BR, Chhoeu AH, Kraft KH, Boneta O, Moon RE, Piantadosi CA. Hyperbaric oxygen treatment and bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw: a case series. *J Oral Maxillofac Surg* 2007; 65: 1321-1327.
25. Harper RP, Fung E. Resolution of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the mandible: possible application for intermittent low-dose parathyroid hormone [rhPTH (1-34)]. *J Oral Maxillofac Surg* 2007; 65: 573-580.