

## Manejo exitoso de osteonecrosis maxilar por bisfosfonatos con la técnica tradicional más infiltración de colágeno-polivinilpirrolidona

Martha Silvia Takasita Garza,\* Moisés Guerrero Jiménez,\*\* Lourdes Abril Cuenca Flores,\*\* Rogelio Minjarez Águila,\*\* J Ernesto Sahagún Flores\*\*\*

### RESUMEN

La osteonecrosis de maxilares secundaria a la administración de bisfosfonatos consiste en hueso alveolar expuesto y necrótico; esta afección puede manifestarse en pacientes con cáncer prostático que fueron tratados con bisfosfonatos. Para considerar la existencia de una osteonecrosis, se requiere una lesión asociada con bisfosfonatos y activa durante un mínimo de ocho semanas, sin manifestar cicatrización o mejoría. El diagnóstico diferencial incluye principalmente la osteorradionecrosis, la cual puede descartarse por historia clínica. No existe consenso respecto a cuál es el mejor tratamiento; se ha realizado remoción agresiva del hueso y manejo con ozono, pero se han obtenido resultados deficientes; el manejo más utilizado es la eliminación agresiva del hueso alveolar necrótico. Se expone un caso con manejo exitoso, en el que se realizó eliminación del tejido necrótico más infiltración de colágeno-polivinilpirrolidona.

**Palabras clave:** osteonecrosis, bisfosfonatos, ácido zoledrónico, colágeno-polivinilpirrolidona.

### ABSTRACT

The osteonecrosis of the jaw secondary to the administration of bisphosphonates consists of exposed and necrotic alveolar bone, this condition can occur in patients with prostate cancer treated on the basis of bisphosphonates. To qualify as osteonecrosis, it is required the presence of lesions associated with bisphosphonates, active for a minimum of eight weeks without healing or improvement. The differential diagnosis includes mainly osteoradionecrosis, which can be discarded by history. There is no consensus on which is the best treatment; aggressive bone removal and handling ozone have been used with poor results, the most used is the aggressive removal of necrotic alveolar bone. We report a case successfully managed with removal of necrotic tissue infiltration, plus collagen-polyvinylpyrrolidone.

**Key words:** osteonecrosis, bisphosphonates, zoledronic acid, collagen-polyvinylpyrrolidone.

**L**a osteonecrosis maxilar por bisfosfonatos se define como hueso alveolar expuesto y necrótico en pacientes tratados con bisfosfonatos; es una entidad que se distingue por falta de

cicatrización o mejoría después de ocho semanas de la aparición de la lesión, a pesar de haber realizado un manejo adecuado.<sup>1</sup> En términos clínicos, puede confundirse con osteoradionecrosis, la cual es posible descartarla mediante la historia clínica, que podría darnos información de radioterapia maxilar previa.<sup>1</sup> En la práctica la osteonecrosis maxilar es poco común, se manifiesta en uno por cada 10,000 pacientes que reciben bisfosfonatos, y si tomamos en cuenta que este tipo de terapia no es muy frecuente, podemos deducir –además– que este padecimiento es aún más infrecuente.<sup>2</sup>

La osteonecrosis mandibular y maxilar es una complicación de la terapia de larga duración con bisfosfonatos; fue primeramente reportada por Marx en 2003.<sup>3</sup> Se ha sugerido que la predilección por esta estructura anatómica puede tener como factor predisponente el hecho de que los maxilares son las únicas estructuras óseas que se encuentran bajo traumatismo continuo con exposición al medio ambiente y a microorganismos orales.<sup>4</sup> Aunque

\* Cirujana dentista, jefa del servicio de Cirugía Maxilofacial.  
\*\* Cirujano dentista, servicio de Cirugía Maxilofacial.

\*\*\* Doctor en Ciencias, jefe de Investigación.  
Hospital Regional Dr. Valentín Gómez Farías, ISSSTE, Zapopan, Jalisco, México.

Correspondencia: Dra. Martha Silvia Takasita Garza. Colina del Palatino 2180, colonia Colinas de Atemajac, CP 45170, Zapopan, Jalisco, México.

Correo electrónico: cmfmarthasilvia@hotmail.com

Recibido: marzo, 2012. Aceptado: julio, 2012.

Este artículo debe citarse como: Takasita-Garza MS, Guerrero-Jiménez M, Cuenca-Flores LA, Minjarez-Águila R, Sahagún-Flores JE. Manejo exitoso de osteonecrosis maxilar por bisfosfonatos con la técnica tradicional más infiltración de colágeno-polivinilpirrolidona. Rev Esp Méd Quir 2012;17(3):218-222.

las extracciones dentales se han identificado como un factor predisponente de osteonecrosis, en muchos de los casos publicados hay reportes de exposiciones y necrosis “espontáneas” de hueso alveolar.<sup>4</sup>

Para diferenciar la osteonecrosis maxilar por bisfosfonatos de otras afecciones de curación retardada, se requieren los siguientes criterios: tratamiento actual o previo con bisfosfonatos, hueso expuesto y necrótico en el área maxilofacial (que persiste por más de ocho semanas) y no tener antecedentes de radioterapia en los maxilares.<sup>5</sup>

La osteonecrosis maxilar también puede ser resultado de un hueso hipovascularizado, que se encuentra con demanda incrementada, por reparación y remodelación, debida al estrés fisiológico por masticación, traumatismo iatrogénico secundario a extracción dental o lesión de dentaduras, o infección dental en un ambiente en el que hay traumatismo intenso y bacterias.<sup>4</sup>

Los bisfosfonatos son compuestos administrados en el tratamiento de algunas enfermedades óseas metabólicas y malignas.<sup>6</sup> En los dos últimos años ha habido un incremento significativo de pacientes referidos al Departamento de Cirugía Oral y Maxilofacial por hueso maxilar expuesto y necrótico después de varias extracciones dentales, lo cual fue diagnosticado previamente como osteomielitis crónica recurrente de maxilares.<sup>6</sup> El mecanismo de acción exacto de los bisfosfonatos es aún materia de investigación, pero es indudable que este medicamento se acumula mayormente en la matriz ósea y especialmente en los osteoclastos.<sup>6</sup> Los bisfosfonatos se depositan rápidamente en el hueso en las primeras 24 a 48 horas, por lo que son difíciles de metabolizar; su vida media serosa es breve y su concentración sérica es baja.<sup>6</sup>

Los bisfosfonatos actualmente son los agentes de primera línea para el tratamiento de pacientes con metástasis ósea, mieloma múltiple e hipercalcemia maligna.<sup>7</sup> Como los bisfosfonatos prácticamente no son metabolizados, tienen una acción larga y duradera, la cual puede durar más de 10 años.<sup>1</sup> Éstos también inhiben la función de las células endoteliales, decrecen su proliferación, incrementan la tasa de apoptosis y reducen la formación de vasos capilares.<sup>1</sup> Comparados con otros huesos, los maxilares tienen una concentración mayor de bisfosfonatos y tienen, por tanto, mayor riesgo de osteonecrosis.<sup>1</sup> Los bisfosfonatos más potentes, como

el pamidronato y el ácido zoledrónico, son aplicados por vía intravenosa e indicados en el manejo de dolor óseo severo, fracturas patológicas e hipercalcemia en pacientes con cáncer metastásico; además, con ellos se tratan los defectos de resorción ósea en mieloma múltiple.<sup>3</sup> Recientemente se encontró que su administración se asocia con osteonecrosis avascular de la mandíbula y los maxilares. Parece que otros huesos del esqueleto no son afectados. Los síntomas generalmente incluyen dificultad para comer, hablar o deglutar, dolor, sangrado, parestesia del labio inferior, y movilidad y pérdida de piezas dentales.<sup>3</sup>

En 2005 Brian y col. reportaron que la osteonecrosis maxilar afectó a 10% de los 211 pacientes que recibían ácido zoledrónico y a 4% de los 413 pacientes que recibían pamidronato.<sup>4</sup> Carter y col. (2005) expusieron cinco casos de necrosis maxilar asociada con administración de bisfosfonatos; la osteonecrosis se relacionó con extracciones dentales en cuatro de los cinco casos.<sup>4</sup> Aunque las extracciones dentales se han identificado como un factor predisponente de osteonecrosis, en muchos de los casos publicados hay reportes de exposiciones y necrosis “espontáneas” de hueso alveolar.<sup>4</sup> Gallego y col. (2008) informaron el caso de un paciente con osteonecrosis de maxilares asociada con bisfosfonatos; el paciente padeció fracturas patológicas en las extremidades superiores y las inferiores después de suspender el tratamiento con bisfosfonatos.<sup>7</sup> La interrupción temporal del medicamento no altera clínicamente el curso de la enfermedad y puede producir recurrencia de dolor óseo y progresión de metástasis o lesiones osteolíticas.<sup>7</sup>

Agrillo y col. reportaron que las extracciones dentales pueden realizarse sin complicaciones en pacientes con osteonecrosis por bisfosfonatos después de un tratamiento con ozono.<sup>1</sup> La interrupción del tratamiento con bisfosfonatos no ofrece ningún beneficio a corto plazo.<sup>1</sup>

Los tratamientos contra la osteonecrosis han sido muy diversos. Diego y col. (2007) publicaron, en un estudio efectuado con 10 pacientes que recibieron ácido zoledrónico por metástasis ósea y mieloma múltiple, que ninguno de los pacientes mejoró después del tratamiento farmacológico; por tanto, todos fueron sometidos a operación para retirar los secuestros óseos.<sup>3</sup> En siete de estos pacientes (70%) el manejo fue exitoso y en tres de ellos (30%) hubo recurrencia.<sup>3</sup> Dimitrakopoulos y col. (2006)

publicaron el caso de un paciente con necrosis maxilar expandida, quien ya había suspendido la administración de bisfosfonatos durante casi ocho meses, al paciente se le realizó secuestrectomía con bordes óseos sangrantes, con lo que la herida sanó favorablemente y seis meses después de la operación se encontraba sin recidiva.<sup>6</sup> Los tratamientos aplicados, como la intervención quirúrgica, el tratamiento antibiótico, la terapia con oxígeno hiperbárico y el uso tópico de enjuagues bucales, con frecuencia no han tenido buena respuesta en la mayoría de los pacientes con este padecimiento.<sup>4</sup>

Markose y col. recomendaron, de acuerdo con su experiencia con una serie de casos, la eliminación agresiva del hueso alveolar necrótico ya que este procedimiento permite el cierre primario de la mucosa; además, refirieron que la eliminación fue de utilidad en los pacientes tratados.<sup>1</sup> Si un paciente requiere manejo con bisfosfonatos y, además, extracciones dentales, éstas deben realizarse antes del manejo con bisfosfonatos.<sup>4</sup> Una vez que el paciente inicia la terapia con bisfosfonatos, debe ser objeto de control clínico regular de salud oral, y de ser posible, los procedimientos dentales invasivos deben evitarse.<sup>4</sup>

El colágeno-polivinilpirrolidona (Clg-PVP) es un agente biológico derivado de la mezcla gamma irradiada de colágeno porcino tipo I pepsinizado y polivinilpirrolidona.<sup>8</sup> Se ha utilizado en regeneración ósea (en operación endodóntica),<sup>9</sup> como promotor del alivio de heridas humanas (a través de la modulación de las citocinas),<sup>10</sup> en el tratamiento de cicatrices hipertróficas (para regular la expresión de citocinas),<sup>11</sup> en lesiones de piel por escle-rodermia (para regular la expresión de la interleucina 1b [IL-1b], el factor de necrosis tumoral  $\alpha$  [TNF- $\alpha$ ], el factor de crecimiento tumoral beta 1 [TGF- $\beta$ 1] y la molécula de adhesión de células vasculares I [VCAM-I]),<sup>12</sup> en úlceras de piel,<sup>13</sup> en inducción de tejido de granulación<sup>14</sup> y en el tratamiento de pseudoartrosis de tibia.<sup>15</sup> El Clg-PVP manifiesta actividad antifibrótica, fibrolítica, inductora de cicatrización y hemostática. Como complemento, su administración local reduce las concentraciones de algunas citocinas proinflamatorias y fibrogénicas, como la IL-1b, el TNF- $\alpha$  y el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), y de ciertas moléculas de adhesión celular, como la molécula de adhesión de células vasculares-I (VCAM-I) y la molécula endotelial de

adhesión leucocitaria-I (ELAM-I). Se ha sugerido que la aplicación de Clg-PVP tiene una influencia positiva en el metabolismo del colágeno porque favorece una mejor cicatrización.<sup>15</sup>

El propósito de exponer este caso es mostrar a la comunidad médica y odontológica un padecimiento poco frecuente, que recientemente fue reconocido como entidad nosológica, de ahí que se tenga poca experiencia en su manejo; además, se describe una opción terapéutica (el Fibroquel<sup>®</sup>) no reportada antes en este tipo de casos y hecha a base de colágeno-polivinilpirrolidona (Clg-PVP); el Fibroquel<sup>®</sup> es un fármaco que se utiliza en otras afecciones.

## CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 84 años de edad, con residencia en Guadalajara, Jalisco, y con antecedente de cáncer prostático, diagnosticado ocho años antes del cuadro clínico que motivó su ingreso. Seis años después del diagnóstico inicial de cáncer se encontraron metástasis óseas, evidenciadas mediante gammagrama óseo. Se inició tratamiento con ácido zoledrónico (bisfosfonatos), administrado por vía intravenosa cada 21 días; este manejo continuó hasta el momento de su ingreso.

Fue revisado en el servicio de Cirugía Maxilofacial del Hospital Valentín Gómez Farías dos años después de iniciar manejo con bisfosfonatos por manifestar dolor intenso en el maxilar superior izquierdo, con olor fétido y hueso expuesto de apariencia necrótica, que se extendía desde la cara distal del segundo premolar hasta la parte posterior de la tuberosidad del maxilar y el fondo del saco vestíbulo-bucal izquierdo, con evolución aproximada de ocho meses después de someterse a una extracción dental del órgano dentario 27, cuya herida nunca cicatrizó (Figura 1).

Los parámetros de laboratorio, que incluyeron biometría hemática, química sanguínea, tiempos de coagulación y examen general de orina, se encontraron en parámetros normales; la ortopantomografía reveló sombras radiolúcidas, correspondientes a secuestros óseos en la zona posterosuperior izquierda de la lesión (Figura 2). Una biopsia de la zona afectada reportó hueso necrótico, con inflamación de tipo agudo, con formación de colonias bacterianas y negativo para



**FIGURA 2** Lesión. Paciente con osteonecrosis en la región premolar a la tuberosidad del maxilar superior izquierdo.



**FIGURA 3** Ortopantomografía.

malignidad. Un cultivo del área afectada demostró la presencia de *Staphylococcus epidermidis* sensible –entre otros fármacos– al moxifloxacino. El manejo consistió en lavado de la zona con digluconato de clorhexidina a 0.12% (Perioxidin®), colocación de cemento quirúrgico y administración de moxifloxacino. Este procedimiento se repitió semanalmente durante un mes. Respecto al dolor, el paciente mejoró; sin embargo, en la herida no hubo regeneración de tejido blando.

Se decidió practicar remoción ósea hasta que el hueso quedara con características normales, se efectuó zetoplastia y se infiltró colágeno-polivinilpirrolidona (Clg-PVP [Fibroquel®]) en los bordes mucosos para promover la formación de tejido blando. Cada tres días durante dos meses se colocaba una almohadilla de Clg-PVP en el área afectada, y el tratamiento se continuó

cada 10 días durante 10 meses (Figura 3). Ocho meses después del término de la terapia con Clg-PVP el paciente se encontraba asintomático y estable, con mucosa con características normales, sin olor fétido y sin exposición ósea (Figura 4).

#### DISCUSIÓN

El cuadro clínico de nuestro paciente concuerda con los hallazgos reportados de casos similares de pacientes con osteonecrosis secundaria a la administración de bisfosfonatos. El manejo de este caso, una vez descartada una neoplasia, fue similar al recomendado por la bibliografía médica mundial actual, el cual consistió en remoción ósea, y en nuestro caso, además, colocamos almohadillas e infiltraciones periódicas de Clg-PVP para: 1) inducir angiogénesis, 2) restablecer la síntesis y depó-



**FIGURA 4** Colocación de almohadilla de colágeno-polivinilpirrolidona (Clg-PVP).



**FIGURA 5** Cierre completo de la lesión.

sito de colágeno tipos I y III en la matriz extracelular, 3) incrementar la producción de osteonectina, ya que esta glucoproteína es enlazadora de calcio de hueso en desarrollo, y 4) incrementar la producción de osteopontina, ya que esta fosfoproteína es capaz de unirse al calcio y tiene una elevada afinidad a hidroxiapatita, por lo que desempeña una función importante en la mineralización del hueso. Esto nos permitió obtener un resultado positivo, ya que en la zona afectada logramos regenerar y cicatrizar tejido blando de manera muy favorable.

Para la prevención de este tipo de casos, nuestro grupo recomienda realizar un examen oral minucioso y tratar los problemas bucodentales antes de la administración de cualquier tratamiento con bisfosfonatos para evitar la posibilidad de osteonecrosis. Es muy importante realizar una historia clínica completa, en la cual se especifiquen los medicamentos recibidos por los pacientes que estuvieron en tratamiento por cualquier tipo de cáncer antes de realizar extracciones dentales o intervenciones quirúrgicas en el área intraoral.

En situaciones en que sea necesario realizar extracciones o intervenciones quirúrgicas en las cuales sea necesario la exposición de hueso maxilar o la realización de osteotomía en pacientes que reciben tratamiento con bisfosfonatos, se recomienda suturar la zona afectada, aun cuando se trate de una extracción dental convencional, ya que al quedar el alvéolo abierto al medio oral aumenta en gran medida la posibilidad de padecer posteriormente osteonecrosis. Asimismo, en estos casos se recomienda la infiltración inmediata de Clg-PVP, y una vez por semana la infiltración debe realizarse alrededor de la herida para promover la rápida cicatrización de tejidos duros y blandos.

## REFERENCIAS

1. Markose G, Mackenzie FR, Currie WJ, Hislop WS. Bisphosphonate osteonecrosis: a protocol for surgical management. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2000;29:202-207.
2. Naveau S, Naveau S. Osteonecrosis of the jaw in patients taking bisphosphonates. *Joint Bone Spine* 2007;73:7-12.
3. Diego R, D'Orto O, Pagani D, Agazzi A, et al. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: a therapeutic dilemma. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2007;103(3):e1-e9.
4. Leite M, Figueiredo P, Melo N, Cevedo C, et al. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: report of a case and literature review. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2007;102(1):1-21.
5. Mücke T, Haarmann S, Wolff KD, Hözl F. Bisphosphonate related osteonecrosis of the jaws treated by surgical resection and immediate osseous microvascular reconstruction. *Int J Craniomaxillofac Surg* 2007;37(2):201-207.
6. Dimitrakopoulos I, Magopoulos C, Karakasis D. Bisphosphonate-induced avascular osteonecrosis of the jaws: a clinical report of 11 cases. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2000;30(7):600-603.
7. Gallego L, Unquera L. Consequence of therapy discontinuation in bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2007;36(7):7-12.
8. De Hoyos Garza A, Aguilar EA, Richards GC. Ileocolonic ulcer treated by endoscopic application of collagen-polyvinylpyrrolidone. *Can J Gastroenterol* 2007;21(1):13-18.
9. Duruza CC, García L, Duruza C. Estudio piloto sobre la eficacia del uso de la colágeno-polivinilpirrolidona (Clg-PVP) en la regeneración ósea en cirugía endodóntica. *Revista Odontológica Mexicana* 2007;1:1-10.
10. Rodríguez-Calderón S, Duruza-Carballeda S, Corchado A, Krötzsch E. Collagen-polyvinylpyrrolidone promotes human wound healing through cathepsin D modulation. *Wound Repair* 2001;9(2):100-106.
11. Krötzsch-Gómez FE, Furuzawa-Carballeda J, Reyes-Márquez R, Quiróz-Hernández E, Díaz de León L. Cytokine expression is downregulated by collagen-polyvinylpyrrolidone in hypertrophic scars. *Invest Dermatol* 1999;111(4):32-38.
12. Furuzawa-Carballeda J, Krötzsch E, Barile-Fabris L, Alcalá M, Spinosa-Morales S. Subcutaneous administration of collagen-polyvinylpyrrolidone down regulates IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, and VCAM-1 expression in scleroderma skin lesions. *Clin Exp Dermatol* 2000;30(1):3-10.
13. Zerón HM, Krötzsch Gómez FE, Muñoz RE. Pressure ulcers: a pilot study for treatment with collagen polyvinylpyrrolidone. *Int J Dermatol* 2007;46(3):310-317.
14. Suárez Colín A, Salgado RM, Apis Hernández AMZ, Krötzsch E. Inducción del tejido de granulación por pasta de Lassar vs colágeno-polivinilpirrolidona en úlceras por insuficiencia venosa. *Cirugía Plástica* 2004;14:5-13.
15. Bermúdez-Hickey R, Nesme-Ávila W, Ruiz-Flores L, Suárez S. Tratamiento de la pseudoartrosis de tibia con colágeno-polivinilpirrolidona. *Rev Mex Ortop Trauma* 1999;13:101-106.