

Osteoquimionecrosis mandibular asociada a bifosfonatos tras la colocación de implantes. A propósito de un caso

Osteochemonecrosis of the jaw associated with biphosphonates after the placement of implants. Report of a case



Esteban Padullés i Roig^{1,3}
Fernando García Ortiz de Zárata^{2,3}
Marta Herrero Fonollosa³

¹Co-Director del Instituto de Odontología Integral Barcelona
²Director del Centro Odontológico Odoimplant
³Práctica privada

CORRESPONDENCIA
Esteban Padullés i Roig
Passeig de Gracia n° 42 1° 1ª
08007 Barcelona
E-mail: padulles@pulso.com

RESUMEN

El consumo de bifosfonatos (BFs) se ha incrementado dado el amplio abanico de indicaciones que presentan en el campo de la medicina, particularmente en las especialidades de ginecología, traumatología y oncología.

La aparición de osteoquimionecrosis de los maxilares en pacientes bajo tratamiento con BFs, que son sometidos a intervenciones quirúrgicas bucales ha aumentado en los últimos años.

En el presente artículo se hace un repaso sobre estos medicamentos, y se presenta un caso de Osteoquimionecrosis mandibular tras la colocación de implantes en una paciente sometida a tratamiento con BFs orales.

Palabras clave: Bifosfonatos. Osteoquimionecrosis. Implantes. Fracaso de implantes.

ABSTRACT

The use of biphosphonates has increased given the wide range of applications presented in the field of medicine, specifically in gynaecology, traumatology and oncology.

The appearance of osteochemonecrosis of the jaws in patients that are being treated with Bphs and undergo surgery of the mouth have increased in the last few years.

This article reviews these medicines, and presents a case of Osteochemonecrosis of the jaw after the placement of implants in a patient undergoing treatment with oral Bphs.

Key words: Biphosphonates. Osteochemonecrosis. Implants. Failure of implants.

INTRODUCCIÓN

La indicación de los bifosfonatos (BFs) en diferentes especialidades médicas como la ginecología, la traumatología o la oncología,

se ha visto aumentada en los últimos años debido al amplio abanico de indicaciones que presentan¹. Por ello, dado que su consumo por parte del paciente odontológico es frecuente y no está exento de efectos

secundarios adversos, es fundamental que el odontólogo conozca bien la farmacodinámica de los BFs así como las complicaciones odontológicas que pueden derivar de su uso².

Los BFs son análogos no metabolizados de los pirofosfatos, capaces de depositarse en el tejido óseo inhibiendo la actividad osteoclástica. Presentan una gran afinidad por la matriz mineral periférica a los osteoclastos por lo que alcanzan concentraciones máximas alrededor de las lagunas de reabsorción ósea. Al ser moléculas no metabolizadas, los BFs son capaces de mantenerse en el tejido óseo durante largos periodos de tiempo. Una vez depositados en el tejido óseo, los BFs penetran en el interior del osteoclasto inhibiendo su actividad osteolítica¹⁻³.

Aunque el mecanismo de acción exacto de los BFs es controvertido, parece actuar a varios niveles. A nivel tisular, al inhibir la osteolisis mediada por los osteoclastos, disminuye el recambio celular y remodelado óseo. A nivel celular, interacciona con el osteoclasto inhibiendo su movilidad y su actividad osteolítica en la superficie del hueso y acortando su ciclo vital. A nivel molecular, se ha postulado que los BFs interactúan bien con un receptor de superficie o bien con un enzima intracelular^{4,5}.

No obstante, aunque su mecanismo de acción no ha sido aún aclarado, si han demostrado su capacidad inhibitoria de la osteolisis en varios ensayos clínicos. Por ello su utilización se ha extendido en los últimos años, como estrategia terapéutica esencial en un amplio grupo de patologías que cursan con lesiones osteolíticas. Así, los BFs administrados por vía endovenosa, como el Ácido Zoledrónico o el Pamidronato, son frecuentes en el tratamiento de las metástasis óseas de determinados cánceres como el de mama, próstata, pulmón, etc. También se utilizan en el tratamiento del mieloma múltiple, la hipercalcemia maligna, la enfermedad de Paget y la displasia fibrosa⁶⁻⁸.

Otros BFs, como el Alendronato o el Remidronato son administrados por vía oral y su utilización por parte de los ginecólogos y los traumatólogos se ha hecho fundamental en el tratamiento de la osteoporosis⁹.

Posiblemente debido a este aumento en la prescripción de los BFs, recientemente se ha podido observar un incremento de la incidencia

de una patología ósea relacionada con el consumo de estos fármacos: la osteoquimionerosis de los maxilares¹⁻³.

Actualmente hay descritos casos de osteoquimionerosis en pacientes que toman bifosfonatos^{3,7,10,11} aunque todos ellos hacen referencia a pacientes oncológicos tratados con Pamidronato y Ácido Zoledrónico (ambos potentes y con administración endovenosa), excepto en el estudio de Ruggiero (2004) en el que también se cita osteoquimionerosis en 5 pacientes no oncológicos que tomaban Alendronato (Fosamax) para el tratamiento de osteoporosis.

Desde que los casos fueron recogidos tanto en BFs parenterales como orales, se determinó que era un efecto de clase¹².

Ante las publicaciones y evidencias de esta complicación, la propia empresa (Novartis) junto con la FDA emiten un comunicado, incluyendo como posible efecto secundario en apartado de experiencias tras la utilización del fármaco y precauciones la ONM¹³.

CASO CLÍNICO

Paciente de 58 años de edad sin antecedentes patológicos de interés.

Tras efectuar la anamnesia, el estudio clínico y radiológico y la elaboración del plan de tratamiento, se le colocaron tres implantes bajo anestesia local y siguiendo la técnica quirúrgica convencional en una única fase. Los tres implantes, cuyas dimensiones eran 3,8mm de diámetro y 12mm de longitud, se colocaron en posiciones 3.5, 3.6 y 3.7. No hubo ninguna complicación peroperatoria.

Se instruyó a la paciente en las normas de higiene bucal y cuidados post operatorios adecuados y se le prescribió un tratamiento farmacológico consistente en la toma de Amoxicilina 500mg, 1 cada 8 horas durante 8 días, Ibuprofeno 600mg, 1 cada 8 horas durante 5 días, Omeprazol 20mg, 1 cada 24 horas durante ocho días y enjuagues con un colutorio de Clorhexidina 0'12%, dos veces al día durante 15 días.

A los ocho días, en el momento de retirar la sutura, la herida presentaba un buen aspecto, sin signos inflamatorios, y la paciente no refería ninguna sintomatología post operatoria. Se le retiró toda

la medicación y se le dio cita a las tres semanas para control clínico.

A los veintidós días de la colocación de los implantes, la paciente acudió de urgencia a la consulta, por presentar un dolor intenso, con la presencia de una fístula y movilidad en el implante mesial correspondiente al 3.5. Se administró tratamiento antibiótico con Amoxicilina 2g una hora antes de proceder a la exéresis del implante y el legrado del lecho, bajo anestesia local.

Se prescribió un tratamiento con Amoxicilina 750mg + Ácido Clavulámico 125mg, Ibuprofeno 600mg y Clorhexidina 0'12% según las pautas habituales y analgesia con Metamizol 575mg.

Una semana más tarde, la paciente acudió de nuevo a la consulta para el control clínico de la herida quirúrgica. Los otros dos implantes presentaban movilidad y la paciente refería dolor a pesar del tratamiento. Se procedió a la exéresis de ambos implantes y se legró minuciosamente el lecho, apreciándose un secuestro óseo de 1'5cm de longitud y una gran cavidad por destrucción ósea periimplantaria (Figura 1). El secuestro óseo se envió a anatomía patológica para su estudio y el resultado fue de hueso necrótico avascular con cepas aisladas de *Actinomices* y *Porphiromonas*.

Tras repasar la anamnesia de la paciente insistiendo en la toma de medicamentos, la paciente comentó que esta tomando "calcio para los huesos", dato que no recordó al efectuar la historia clínica inicial. Solicitamos a la paciente que nos trajera el prospecto del fármaco que resultó ser alendronato (Fosamax). Debido a la naturaleza de las bacterias halladas se comenzó un tratamiento con Metronidazol 500mg cada 8 horas durante 7 días.

En la siguiente cita, la sintomatología había cesado cesado y se dio cita a la paciente a los cuatro meses para proceder, a una nueva valoración del caso.

A las catorce semanas, se presentó la paciente en la consulta con dolor y supuración en la zona del tercer cuadrante acompañados de sensación de parestesia e hiperestésia en el hemilabio izquierdo. En la exploración clínica y radiológica se apreciaba un nuevo secuestro óseo y una exposición de hueso denudado. Tras anestesiar la zona se procedió a biopsiar el nuevo secuestro y legrar la zona, intentando una cicatrización por primera intención, suturando la herida con puntos simples de seda (Figura 2).

Se repitió la pauta de metronidazol, ibuprofeno y metamizol. A la semana siguiente la sintomatología

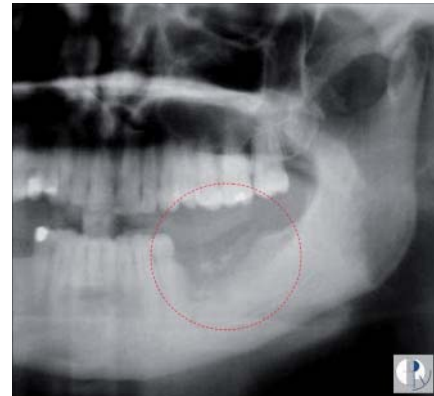


Figura 1.

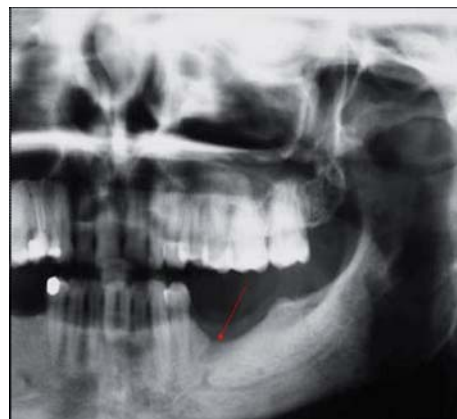


Figura 2.

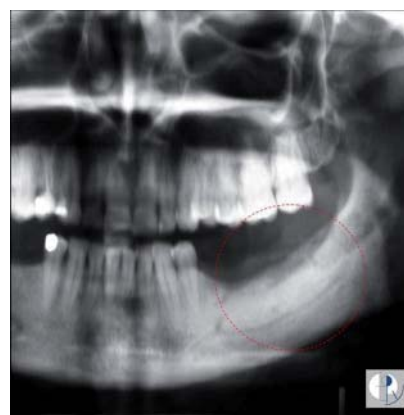


Figura 3.

de nuevo había cedido. El resultado de anatomía patológica no varió.

Este tipo de episodio se repitió de nuevo a los tres meses, y otra vez cuatro meses más tarde presentando absceso sin secuestro, y al cabo de



Figura 4.

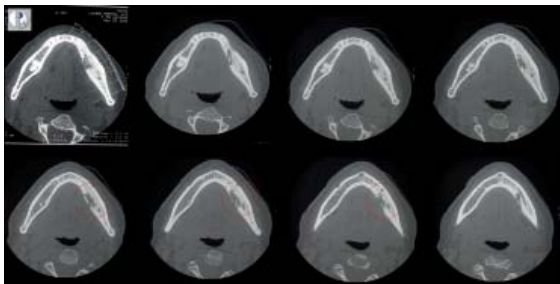


Figura 5.



Figura 6.

cuatro meses más (enero 2006), acudió con un nuevo episodio de secuestro que se trató de la misma forma (Figura 3).

A los tres meses de permanecer asintomática se efectuó una TC donde se apreciaban todavía imágenes de una gran pérdida ósea, que afectaba principalmente a la cortical lingual, aunque no había signos ni síntomas clínicos (Figuras 4, 5 y 6).

A los ocho meses se repitió la TC, para valorar la evolución del cuadro, observándose una notable mejoría de la cicatrización ósea (Figura 7).

Hasta la fecha (abril 2007) no se ha vuelto a repetir ningún otro episodio en la zona. La paciente permanece asintomática.

DISCUSIÓN

La osteoquimionerosis de los maxilares generalmente se presenta clínicamente como una zona de exposición ósea de dimensiones variables, normalmente indolora, con tumefacción de los tejidos blandos adyacentes y supuración purulenta debida a la sobre infección del tejido necrótico. Si existe dolor, generalmente se corresponde con la inflamación por sobre infección de los tejidos blandos¹⁻⁴.

Los BFs son actualmente los fármacos más efectivos frente a las patologías que cursan con reabsorción ósea. De ellos, los más potentes son los BFs nitrogenados entre los que se incluyen el Alendronato, el Ácido Zoledrónico, y el Pamidronato. El mecanismo específico de la inhibición osteoclástica es aun desconocido pero existen evidencias de la inhibición del desarrollo de los osteoclastos a partir de las células precursoras, del incremento de la apoptosis celular, de la estimulación del factor inhibitorio osteoclástico, de la reducción de la actividad osteoclástica y de la alteración de la regulación de las metaloproteinasas¹⁴.

No obstante, la función osteoclástica es una parte fundamental del recambio celular del tejido óseo. Los osteocitos tienen una vida media de 150 días. Posteriormente, los osteoclastos reabsorben la matriz mineral del hueso y segregan proteínas morfogenéticas y factores de crecimiento que inducen a las células madre a diferenciarse en osteoblastos y formar hueso nuevo. Este ciclo es necesario para mantener la homeostasis ósea. Al ser inhibida la

función osteoclástica, los osteocitos que mueren no son reemplazados y la función capilar del hueso no se mantiene. Esto, junto a la propia capacidad antiangiogénica de los BFs podría dar lugar a una osteonecrosis avascular^{1-3,10,11,15}.

Al ser sistémica la absorción de los BFs, cabe pensar que la necrosis avascular pueda producirse en cualquier localización esquelética. No obstante, la mayoría de publicaciones afirman que los únicos huesos afectados son el maxilar superior y la mandíbula. Posiblemente, la razón sea que los maxilares son los únicos huesos del esqueleto expuestos continuamente a un medio externo séptico (cavidad bucal) a través de los espacios periodontal y periapical. Además, la alta frecuencia de infecciones óseas de etiología dentaria hace necesario un recambio celular mayor en los maxilares del que se requiere en cualquier otra localización. La vascularización terminal de los maxilares podría ser otro factor favorecedor para que se den este tipo de complicaciones, al no existir ningún vaso de gran calibre que garantice un correcto aporte sanguíneo^{16,17}.

La osteoquimionecrosis es más frecuente en la mandíbula y, en un alto porcentaje de los casos existe un factor desencadenante. Los procedimientos quirúrgicos bucales tales como exodóncias, tratamientos periodontales, regularizaciones óseas, cirugía implantológica, etc. suelen ser la principal causa de osteoquimionecrosis en pacientes tratados con BFs¹⁷.

Los tratamientos odontológicos conservadores no parecen representar ningún riesgo y reducen la posibilidad de tener que efectuar tratamientos quirúrgicos por lo que estarían completamente indicados¹⁸.

Cuando la afectación ósea es extensa pueden aparecer fístulas cutáneas o comunicaciones bucosinusales con las consiguientes complicaciones en los espacios afectados¹⁸.

El tratamiento de la osteoquimionecrosis es muy complicado, ya que ninguna de las opciones de tratamiento descritas en la literatura ha demostrado buenos resultados clínicos. El tratamiento con antibióticos (amoxicilina y metronidazol) solamente es efectivo en el tratamiento de las sobreinfecciones. No obstante, la administración de antibióticos puede ser beneficiosa de cara a prevenir la aparición del

edema de los tejidos blandos y el dolor; así como para la prevención del desarrollo de zonas de osteomielitis. Los desbridamientos quirúrgicos no parecen ser efectivos en la erradicación de la necrosis ósea. Las resecciones óseas deben de ser evitadas en la mayoría de casos ya que es difícil conseguir unos márgenes de hueso vascularizado para detener el proceso necrótico. Las maxilectomías parciales o totales sólo estarían indicadas en casos de afectación ósea muy extensa que produzca fracturas patológicas o complicaciones sinusales graves¹⁹.

El oxígeno hiperbárico no se ha mostrado efectivo por lo que lo descartan por no ofrecer ventajas terapéuticas².

Ya que el tratamiento es complejo, la prevención es fundamental antes de iniciar el tratamiento con BFs. Antes de la terapia con BFs se deberían efectuar revisiones clínicas y radiológicas, limpiezas bucales e instrucciones de higiene bucal y tratamiento periodontal si es preciso así como todos los tratamientos conservadores pertinentes y la extracción de todos los dientes no viables y la colocación de implantes en aquellos pacientes que lo requieran, evitando así la necesidad de realizar cirugías bucales futuras. Tras iniciar el tratamiento con BFs es recomendable hacer controles clínicos y radiológicos y tartrectomías frecuentes, evitando las extracciones y los procedimientos quirúrgicos no imprescindibles, así como la colocación de implantes.

Varias Asociaciones profesionales como la Academia Americana de Medicina Oral, la Asociación Americana de Endodoncia, la Asociación Dental Americana, el Colegio Americano de Reumatología, etc., han publicado su posición en cuanto a la Osteoquimionecrosis de los maxilares^{16,20-22}.

CONCLUSIONES

Los pacientes que van a recibir o han recibido tratamiento con BFs deben ser considerados como pacientes de riesgo de osteoquimionecrosis por lo que, en nuestra opinión está totalmente contraindicado efectuar cualquier tipo de maniobra quirúrgica bucal no imprescindible.

La Organización Internacional del Mieloma Múltiple²³; recomienda en pacientes que toman bifosfonatos, y que deben ser sometidos a trata-

mientos en la cavidad oral, la retirada del fármaco, aunque no se sabe con certeza si esta medida puede prevenir la aparición de ONM.

Los pacientes con cáncer que van a comenzar un tratamiento con bifosfonatos por vía endovenosa deben someterse a una revisión odontológica antes de iniciar el tratamiento.

Mientras estén recibiendo tratamiento con bisfosfonatos se debe evitar efectuar intervenciones

quirúrgicas bucales (exodoncias, regularizaciones óseas, colocación de implantes, etc.), ya que esto puede ocasionar la aparición de una osteoquimionecrosis de los maxilares.

En el caso de pacientes que requieran este tipo de intervenciones durante el tratamiento, deben consultar previamente con su médico con objeto de valorar su situación particular y la posible retirada del tratamiento como medida de precaución.

BIBLIOGRAFÍA

- Stanford CM. Application of oral implants to the general dental practice. *JADA* 2005;136:1092-100
- Jimenez Y, Bagán JV. Los bifosfonatos, nueva causa de osteonecrosis maxilar por fármacos: Situación actual. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2005;10:88-91.
- Ruggiero SL, Menhrotra 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;62:527-34
- Rogers MJ. New insights into the molecular mechanisms of action of bisphosphonates. *Curr Pharm Des* 2003;9:2643-58
- Carter G, Goss AN, Doecke C. Bisphosphonates and avascular necrosis of the jaw: A possible association. *MJA* 2005;182:404-15.
- Luckman SP, Hughes DE, Coxson FP, Graham R, Russell G, Rogers MJ. Nitrogen-containing bisphosphonates inhibit the mevalonate pathway and prevent post-translational prenylation of GTP-binding proteins, including Ras. *J Bone Miner Res* 1998;13:1668-78.
- Pastor D, Garatea J, Martino R, Etayo A, Sebastián C. Osteonecrosis maxilar y bisfosfonatos. Presentación de tres casos. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2006;11:76-9.
- Miller PD. Optimizing the management of post menopausal osteoporosis with bisphosphonates : The emerging role of intermittent therapy. *Clin Ther* 2005;27:371-6.
- Pecherstorfer M, Brenner K, Zoje N. Current management strategies for hypercalcemia. *Treat Endocrinol* 2003;2:273-92.
- Marx RF. Pamidronate (Aredia) and Zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. *J Oral Maxillofac Surg* 2003;61: 1115-8
- Bagan JV, Murillo J, Jimenez Y, Poveda R, Milián MA, Sanchos JM, et al. Cancer chemotherapy induced avascular jaw osteonecrosis: series of 10 cases. *J Oral Pathol Med* 2005;34:120-3.
- Chang J. Department of Health and Human Services. Public Health Services, Food and Drug Administration. Office of Drug Safety Postmarketing Safety Review. August 2004.
- Hohnaker JA. Novartis oncology. 24 septiembre 2004. <http://www.novartis.com>.
- Orcel P, Rousiere M. Paget's disease and its therapeutic management. *Presse Med* 2005;23;34:612-6.
- Gordon DH. Efficacy and safety of intravenous bisphosphonates for patients with breast cancer metastatic to bone: A review of randomized, double-blind, phase III trials. *N Engl J Med* 2005;353:99-102.
- Migliorati CA. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of mandibular and maxillary bone: An emerging oral complication of supportive cancer therapy. *Cancer* 2005;104:83-93.
- Wang J, Goodger NM. Osteonecrosis of the jaws associated with cancer chemotherapy. *J Oral Maxillofac Surg* 2003;61:1104-7.
- Ficarra G, Beninati F, Rubino I, Vannucchi A, Longo G, Tonelli P, et al. Osteonecrosis of the jaws in periodontal patients which a history of bisphosphonates treatment. *J Clin Periodontol* 2005;32:1123-8.
- Oncologic Drugs Advisory Committee. Expert panel recommendation for the prevention, diagnosis and treatment of osteonecrosis of the jaw. Marzo 2005. <http://novartis.com>.
- American Association of Endodontists Position Statement. Endodontic implications of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws. Available at: <http://www.aae.org/NR/rdonlyres/4CF5373C-690A-40D8-A5422346F1996B4A/0/bisphosphonatesstatement.pdf>.
- American Dental Association: Expert panel recommendations: dental management of patients on oral bisphosphonate therapy. Report of the Council on Scientific Affairs. Available at: http://www.ada.org/prof/resources/topics/topics_osteonecrosis_recommendations.pdf.
- American College of Rheumatology. ACR Hotline: Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw. Available at: <http://www.rheumatology.org/publications/hotline/06060nj.htm>.
- Comunicación Sobre Riesgos De Medicamentos Para Profesionales Sanitarios Ref: 2005/17 8 De Noviembre De 2005 Nota Informativa "Bisfosfonatos De Administración Parenteral Y Osteonecrosis Del Maxilar".