

Reporte de Caso

Osteonecrosis mandibular secundaria al uso de bisfosfonatos. Reporte de un caso

Jaw secondary osteonecrosis to bisphosphonates. Case report

Alejandro José Fonseca Pichs^{1*} ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9217-0725>

Pavel Rocha Remón² ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7985-0686>

Aliannys Rodríguez Tenreiro³

¹Hospital Provincial General Camilo Cienfuegos de Sancti Spíritus. Cuba.

*Autor para la correspondencia. Correo electrónico: apichs@infomed.sld.cu

RESUMEN

Fundamento: La osteonecrosis de los maxilares secundaria a la administración de bisfosfonatos es una patología que se ha ido incrementando a partir del aumento del uso de esta droga, ya sea por vía oral o endovenosa.

Objetivo: Ofrecer una enseñanza clínico-quirúrgica y crear conciencia entre los profesionales de la salud sobre la osteonecrosis mandibular por bisfosfonatos.

Presentación de caso: Se reportó un caso de una paciente de 74 años de edad, con osteonecrosis mandibular secundaria al uso de bifosfonatos, localizada en cuerpo mandibular derecho; se le realizó mandibulectomía segmentaria intraoral.

Conclusiones: La osteonecrosis de los maxilares asociada al uso de bisfosfonatos es una complicación que repercute en la calidad de vida de estos pacientes. La paciente de este caso, un mes después del tratamiento, se encontraba bien clínicamente y con buenos resultados en los exámenes imaginológicos.

DeCS: OSTEONECROSIS DE LOS MAXILARES ASOCIADA A DIFOSFONATOS.

Palabras clave: Osteonecrosis de los maxilares asociada a difosfonatos; osteonecrosis de los maxilares asociada a bisfosfonatos.

ABSTRACT

Background: Osteonecrosis of the jaws, secondary to the administration of bisphosphonates is a pathology that has been increasing from the use of this drug, either orally or intravenously. **Objective:** To offer clinical-surgical education and raise awareness among health professionals concerning jaw osteonecrosis to bisphosphonate.

Case report: A 74-year-old patient with jaw secondary Osteonecrosis to bisphosphonates, located in the right mandibular body was reported; and intraoral segmental mandibulectomy performed.

Conclusions: Osteonecrosis of the jaws associated with the use of bisphosphonates is a complication that affects the life quality of these patients. The patient in this case, one month after the treatment, was well clinically and with good results in the imaging tests.

MeSH: BISPHOSPHONATE-ASSOCIATED OSTEONECROSIS OF THE JAW.

Keywords: Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw; osteonecrosis of the jaws associated with bisphosphonates.

INTRODUCCIÓN

Los bisfosfonatos fueron sintetizados en el siglo XIX por científicos alemanes. Se utilizan en patologías en las que es necesario disminuir la resorción ósea (como el mieloma múltiple, la osteoporosis y las metástasis óseas de tumores originados principalmente en la mama, el pulmón y la próstata), debido a que impiden la actividad osteoclástica, generando no solo una reducción de la resorción ósea, sino también un aumento de la densidad y la masa ósea y una disminución de la tasa de fracturas en los pacientes con enfermedades asociadas. Otro de sus efectos es la acción antiangiogénica mediante la inducción de la apoptosis de las células endoteliales. ⁽¹⁾

Los bisfosfonatos (BFs) son análogos estructurales del pirofosfato (POP), con un carbono (PCP) reemplazando el oxígeno central. Son completamente resistentes a la hidrólisis, por tanto varían su estructura dependiendo del producto. Su molécula tiene dos cadenas laterales, la R1 determina la unión a los cristales de hidroxapatita del hueso, ⁽²⁾ la R2 determina las propiedades antirresortivas y puede dividirse en dos clases: las que contienen o no el nitrógeno. La cadena que contiene nitrógeno aumenta su potencia y probablemente su toxicidad, ^(3,4) siendo asociados a la inducción de osteonecrosis de los maxilares (ONMs). La primera asociación entre bisfosfonatos y ONMs fue descrita desde el 2003. ⁽³⁾

En la mayoría de los casos reportados (78 %), la osteonecrosis del maxilar inferior es posterior a un procedimiento estomatológico y solo en un pequeño porcentaje no se halla causa o factor predisponente. ⁽¹⁾

Se reporta un caso con el aval del Consejo científico y el Comité de ética de la institución, con el objetivo de ofrecer una enseñanza clínico-quirúrgica y crear conciencia entre los profesionales de la salud, sobre osteonecrosis mandibular por bisfosfonatos.

PRESENTACIÓN DE CASO

Acudió al servicio de Cirugía Maxilofacial del Hospital Provincial General Camilo Cienfuegos de Sancti Spiritus, una paciente femenina de 74 años de edad, refiriendo que: "Tengo un dolor en el lado derecho de la mandíbula".

En la confección de la historia clínica, la paciente refirió antecedentes de haber sido operada hace 5 años de un tumor maligno de ovario derecho, luego de la cirugía fue remitida al departamento de Medicina Oncológica y tratada con quimioterapia, utilizando también en su terapia adyuvante los bisfosfonatos. Expresó que hacía aproximadamente 1 año comenzó con dolor en el lado derecho de la mandíbula a nivel de los molares, acudió al estomatólogo de su área de salud y se realizó la extracción dentaria en ese momento. Mencionó que luego de esto persistió el dolor; fue medicada en varias ocasiones con antibióticos vía oral y endovenosa, no resolvió y comenzó con secreciones purulentas intraorales a ese nivel.

A la inspección se observó tumefacción con eritema, borramiento del surco vestibular y solución de continuidad de la mucosa bucal que permitía la salida de un contenido purulento en el lado derecho de la mandíbula a nivel de molares, sin alteraciones en la piel.

A la palpación se definieron límites difusos, consistencia duro leñosa, dolor y aumento de la salida de contenido purulento.

El examen físico general no aportó datos de interés, al no ser la cicatriz posquirúrgica en el abdomen. Se realizaron estudios que incluyeron:

Laboratorio clínico, todos en parámetros fisiológicos, Hb-11.8 g/L, leucograma global 8.0 x 1000000000/L. Tiempo de coagulación 8 min, tiempo de sangramiento ½ min, conteo de plaquetas 270 x 1000000000/L, glicemia 6.3 mmol/L y creatinina 91 mmol/L,

Imaginológico: Ultrasonido abdominal, se realizó con transductor de partes blandas y no se observaron lesiones.

Radiografía digital preoperatoria [Ortopantografía. (Fig. 1)]: Donde se observó a nivel de molares en el cuerpo mandibular derecho zona radiolúcida de bordes mal definidos, irregulares, próxima al hueso basilar, edentulismo parcial.

Figura 1. Radiografía digital preoperatoria (Ortopantografía).



Se ingresó con impresión diagnóstica de osteonecrosis mandibular secundaria al uso de bifosfonatos y se decidió intervención quirúrgica bajo anestesia general, con abordaje intraoral. Se realizó incisión en fondo de surco vestibular derecho, fistulectomía y mandibulectomía segmentaria, finalmente se afrontaron los planos con sutura reabsorbible, *catgut* 4-0 y se suturó la mucosa bucal con seda 2-0, en el posoperatorio, se indicó antibióticos y analgésicos.

El estudio anatomopatológico reportó el siguiente diagnóstico: Biopsia de hueso mandibular.

Histología: Biopsia-2921 mandibulectomía segmentaria derecha. Al microscopio óptico, se observó fragmento de tejido fibroconectivo y fragmento de hueso, presencia de un infiltrado inflamatorio crónico, linfocitario y áreas de necrosis.

Se muestran imágenes digitales posoperatorias a los 15 días. (Figura 2)

Figura 2. Radiografía digital postoperatoria. (Ortopantografía).



La osteonecrosis de los maxilares se trata de una osteomielitis crónica de evolución lenta y tórpida que no tiende a la curación. Los criterios diagnósticos de la osteonecrosis de los maxilares por bifosfonatos, según publicó un panel de expertos en 2008 son:

1. Paciente que recibió o está recibiendo tratamiento con bifosfonatos.
2. Presencia de una o varias lesiones ulceradas en la mucosa de los procesos alveolares, con exposición del hueso maxilar o mandibular. También pueden existir casos sin exposición ósea, con dolor o fístulas, que deben ser considerados como candidatos para realizar un estudio más detallado.
3. El hueso expuesto presenta un aspecto necrótico.
4. La lesión se presenta de forma espontánea o, frecuentemente, tras un antecedente de cirugía dentoalveolar (especialmente exodoncias).
5. Ausencia de cicatrización durante un periodo de al menos 6 semanas.

Es obvia la apreciación de que haya ausencia de tratamiento de radioterapia en la zona de los maxilares.⁽⁵⁾

La Asociación Americana de Cirugía Maxilofacial en 2007, define la osteonecrosis de los maxilares como "*Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw (BRONJ)*";⁽⁶⁾ sin embargo, en 2014 sugiere cambiar esa nomenclatura (BRONJ) por el término "osteonecrosis en los maxilares relacionada con medicación" (ONMRM); todo el cambio se debe al aumento continuo de casos de osteonecrosis que afectan el maxilar y la mandíbula asociados con el uso de otros agentes antirreabsortivos.⁽⁷⁾

Se ha reportado la osteonecrosis del maxilar superior y de la mandíbula, relacionada con aquellos bisfosfonatos que tienen nitrógeno en su estructura, como el alendronato, el pamidronato y el ácido zoledrónico.⁽¹⁾ Los bisfosfonatos tienen una vida media que oscila entre los 30 min y las 2 h; estos se depositan en los sitios de mayor metabolismo óseo, permaneciendo aproximadamente 10 años; su mayor concentración se encuentra en la orina y la saliva y sus efectos adversos más frecuentes son la insuficiencia renal y la osteonecrosis; la dosis acumulativa, descrita por Maerevoet, es de 72 mg a los 18 meses.⁽¹⁾

La Asociación Americana de Cirujanos Orales y Maxilofaciales propone 4 estadios, desde el 0 hasta el 3. Posteriormente se subdividen el estadio 2 en 2a y 2b. ⁽⁵⁾

– Estadio 0: Pacientes que no tienen evidencia clínica de hueso necrótico pero que presentan síntomas o hallazgos clínicos o radiográficos inespecíficos (odontalgia sin explicación dental; dolor sordo en mandíbula que se puede irradiar a la articulación temporomandibular, dolor sinusal, alteración de la función neurosensorial, pérdida de dientes sin explicación periodontal, fístula sin necrosis pulpar por caries, pérdida o reabsorción de hueso alveolar no atribuible a periodoncia, hueso esponjoso denso, persistencia de hueso sin remodelar en los alveolos después de exodoncia, engrosamiento de la lámina dura y disminución del espacio del ligamento periodontal, estrechamiento del canal mandibular.

– Estadio 1: Exposición ósea con hueso necrótico o bien una pequeña ulceración de la mucosa oral sin exposición de hueso necrótico; ambos serían asintomáticos.

– Estadio 2a: Exposición ósea con hueso necrótico o bien una pequeña ulceración de la mucosa oral sin exposición de hueso necrótico, pero con síntomas. Dolor e infección de los tejidos blandos/hueso. Se controla con tratamientos conservadores y no progresa.

– Estadio 2b: Exposición ósea con hueso necrótico o bien una pequeña ulceración de la mucosa oral sin exposición de hueso necrótico, pero con síntomas. Dolor e infección de los tejidos blandos/hueso. No se controla con tratamientos conservadores y progresa la necrosis o bien los signos infecciosos derivados de ella.

– Estadio 3: Exposición ósea. Hueso necrótico. Dolor, infección y uno o más de estos signos: fractura patológica, fístula extraoral u osteolisis que se extiende al borde inferior.

Para la localización de la osteonecrosis en los maxilares, se daba una explicación en 2003 que era debido a la presencia de dientes donde hay dientes expuestos al medio ambiente exterior, con frecuentes inflamaciones periodontales, abscesos dentales, tratamientos endodóncicos y otras patologías que aumentan la tasa de recambio óseo en los maxilares. Además, en el estudio se analiza que el 77.7 % de los pacientes con osteonecrosis tenían el antecedente de una o varias exodoncias; otra condicionante es el hecho de que las arterias de la mandíbula son principalmente arterias terminales, lo que también sirve para explicar la aparición de la osteorradionecrosis. ⁽⁵⁾

En la cavidad oral, el maxilar y la mandíbula están sujetos al estrés constante de las fuerzas masticatorias; por ello, en la boca se producen microfracturas a diario. Teóricamente, en los pacientes que toman bisfosfonatos estas alteraciones no se reparan, asentando las bases para que pueda ocurrir la osteonecrosis. Esta necesidad de reparación y remodelado óseo aumenta cuando hay alguna infección en los maxilares o cuando se realiza una extracción dental. ⁽⁵⁾

Existen descritos factores predisponentes para la aparición de osteonecrosis. (Tabla 1)

Tabla 1. Factores de riesgo para la osteonecrosis por BFs.

n.º	Factores de riesgo para la osteonecrosis del maxilar inferior por administración de bisfosfonatos.
1	Vía endovenosa.
2	Tratamiento prolongado.
3	Tratamiento oncológico concomitante.
4	Extracciones o implantes dentales, colocación de prótesis o tratamientos de conducto.
5	Enfermedad dental/periodontal preexistente.
6	Administración asociada a glucocorticoides.
7	Ingesta de alcohol o tabaco.
8	Enfermedades oncológicas.

La osteonecrosis se manifiesta como una exposición de hueso necrótico, el 68.1 % de los casos son exclusivamente en mandíbula, el 27.7 % en maxilar, el 4.2 % simultaneo en mandíbula y maxilar. ^(3,8) La zona retro molar mandibular es la que más frecuente se afecta con un 65.5 %. ⁽⁹⁾

La Asociación Americana de Cirugía Maxilofacial define estados de clasificación para osteonecrosis de los maxilares. (Tabla 2). ⁽⁹⁾

Tabla 2. Estados de osteonecrosis en los maxilares relacionada con medicación según la Asociación Americana de Cirugía Maxilofacial.

Estados de osteonecrosis en los maxilares relacionada con medicación	
Estados de alarma	
Estado 0	No hay apariencia de exposición/necrosis del hueso-pequeñas lesiones osteolíticas en la radiografía.
Estado 1	Exposición hueso de un cuadrante o menos, sin osteolisis más allá del alveolo-asintomático, no hay presencia de infección.
Estado 2	Exposición de hueso en dos o más cuadrantes, sin evidencia de osteolisis más allá del alveolo, presencia de infección (dolor, inflamación).
Estado 3	Extensión de exposición de hueso más allá del alveolo, fractura patológica, fístula subcutánea.

La radiografía panorámica generalmente muestra áreas de radiolucidez (osteolisis) y radiopacidad (osteosclerosis) mal definidas. También, secuestros óseos, esclerosis o pérdida de la lámina dura y/o ensanchamiento del espacio del ligamento periodontal. ⁽¹⁰⁾ Otro tipo de estudio de imagen, como la tomografía computarizada, puede revelar con mayor claridad el estado de destrucción del hueso cortical buco-lingual y cuando la lesión es indetectable clínicamente puede ser útil para el diagnóstico de estado temprano de Osteonecrosis en los Maxilares Relacionada con Medicación. ⁽³⁾

Las enfermedades asociadas con exposición de hueso sin historia de tratamiento con bisfosfonatos, son diagnósticos diferenciales para osteonecrosis en los maxilares relacionada con medicación (alveolitis o alveolo seco, sinusitis, gingivitis, lesiones periapicales, desorden temporomandibular, tumores y metástasis de tumor primario a la mandíbula). Es necesario realizar un examen histopatológico de las lesiones de osteonecrosis en los maxilares relacionada con medicación para poder descartar diagnósticos diferenciales; ⁽²⁾ hay que tener en cuenta que en el examen radiográfico se observan lesiones muy similares a la osteonecrosis, entre ellas, la osteomielitis y la osteorradionecrosis.

Marcadores metabólicos para Osteonecrosis en los Maxilares Relacionada con Medicación

El diagnóstico de ONMRM puede hacerse con la historia de tratamiento con bisfosfonatos, hallazgos clínicos de las lesiones orales macroscópicas e imágenes radiográficas. Sin embargo, se encontró relación entre los niveles sanguíneos de C-Telopeptide (CTX) y la administración de bisfosfonatos. ⁽⁸⁾ El CTx que es un marcador bioquímico de la reabsorción ósea que mide una secuencia de 8 aminoácidos de colágeno liberados por los osteoclastos. La disminución de los niveles de colágeno 1C refleja la citotoxicidad en los osteoclastos por el efecto de los bisfosfonatos. ^(7,9) Los valores normales de los niveles de CTx en adultos oscilan entre 350 y 500 pg/mL y en pacientes medicados con bisfosfonatos oscila entre 20 a 55 pg/mL, dependiendo del medicamento específico, la dosis y el número de dosis tomadas. La utilidad clínica es muy limitante, en pacientes con cáncer no son fiables por la invasión a tejidos y su constante descomposición de colágeno, al igual que en pacientes que toman corticosteroide en enfermedades inmunes ya que estos medicamentos reducen el número de células madres de la médula ósea, alterando los resultados. La elevación de niveles en sangre de CTx mayor que 150 pg/mL seguido de la discontinuidad de los bisfosfonatos, está asociado con la recuperación de la reabsorción, la cirugía dental bajo estas condiciones no causa Osteonecrosis en los Maxilares Relacionada con bisfosfonatos, ya que es suficiente para la curación ósea. ^(7,11) Sin embargo, niveles de CTx < 100-125 pg/mL presentan un riesgo de moderado a alto para osteonecrosis en mandíbula. ⁽⁷⁾

Prevención

Se debe examinar a todos los pacientes que tengan que recibir bisfosfonatos y eventualmente también se tiene que tratar su cavidad bucal antes del tratamiento. Si es necesario realizar implantes o tratamientos de conducto, estos deben efectuarse un año antes de comenzar con la administración de bisfosfonatos; después hay que controlar exhaustivamente y en forma periódica la higiene dental. En caso de utilizar prótesis removibles, se deben evaluar sus márgenes para evitar posibles heridas en la mucosa de la cavidad oral. En la actualidad se utiliza un test de laboratorio, la prueba de telopéptido C-terminal en sangre, que permite predecir la posibilidad de desarrollar osteonecrosis por ingesta de bisfosfonatos. ⁽¹⁾

CONCLUSIONES

La paciente de este caso se encontraba clínica e imaginológicamente bien un mes después de ser tratada.

La osteonecrosis de los maxilares asociada al uso de bisfosfonatos es una complicación que repercute en la calidad de vida de estos pacientes, por lo que consideramos importante la divulgación de estos casos y la capacitación de médicos y estomatólogos en este sentido.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Sartori P, Rajcovich G, Taborda N, Saleme Daza MC, Nally C. Osteonecrosis del maxilar inferior por bifosfonatos. Presentación de caso. Rev. argent. radiol. [Internet]. 2015 [citado 2018 ene 21];79(1):40-6. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-argentina-radiologia-383-pdf-S0048761914001148>
2. Badel T, Pavicin IS, Carek AJ, Rosin-Grget K, Grbesa D. Pathophysiology of osteonecrosis of the jaw in patients treated with bisphosphonate. Coll Antropol [Internet]. 2013 [cited 2018 Jan 19];37(2):645-51. Available from: <http://www.collantropol.hr/antropo/article/view/182/45>
3. Lowry J. Oral and Intravenous Bisphosphonate-Induced Osteonecrosis of the Jaws: History, Etiology, Prevention, and Treatment. Ann R Coll Surg Engl [Internet]. 2009 [cited 2018 ene 21];91(5):446. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2758468/>
4. Goytia RN, Salama A, Khanuja HS. Bisphosphonates and Osteonecrosis: Potential Treatment or Serious Complication. Orthop Clin North Am [Internet]. 2009 [cited 2018 ene 21];40(2):223-34. Available from: https://www.clinicalkey.es/service/content/pdf/watermarked/1-s2.0-S0030589808001016.pdf?locale=es_ES&searchIndex=
5. Cardona F, Bagán JV, Sáinz E, Figuerido J, Giner F, Vidán FJ. Osteonecrosis de los maxilares por bisfosfonatos: Actualización y puesta al día. Anales Sis San Navarra [Internet]. 2009 [citado 2018 dic 19];2(3):423-37. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1137-66272009000500012
6. Silverman SL, Landesberg R. Osteonecrosis of the jaw and the role of bisphosphonates: a critical review. Am J Med [Internet]. 2009 [cited 2018 Jan 19];122(2 Suppl):S33-45. Available from: https://www.clinicalkey.es/service/content/pdf/watermarked/1-s2.0-S0002934308011935.pdf?locale=es_ES&searchIndex=
7. Ruggiero SL, Dodson TB, Fantasia J, Goodday R, Aghaloo T, Bhoomi M, et al. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw--2014 update. J Oral Maxillo Fac Surg [Internet] 2014 [cited Jan 19];72(10):1938-56. Available from: https://www.clinicalkey.es/service/content/pdf/watermarked/1-s2.0-S0278239114004637.pdf?locale=es_ES&searchIndex=
8. Marx RE. A Decade of Bisphosphonate Bone Complications: What It Has Taught Us About Bone Physiology. Int J Oral Maxillofac Implants [Internet]. 2014 [cited 2018 Jan 19];29(2):e247-58. Available from: http://www.quintpub.com/journals/omi/abstract.php?article_id=14319#.XObK_Ni8qMQ
9. Yoneda T, Hagino H, Sugimoto T, Ohta H, Takahashi S, Soen S, et al. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: position paper from the Allied Task Force Committee of Japanese Society for Bone and Mineral Research, Japan Osteoporosis Society, Japanese Society of Periodontology, Japanese Society for Oral and Maxillofacial Radiology, and Japanese Society of Oral and Maxillofacial Surgeons. J Bone Miner Metab [Internet]. 2010 [cited 2018 Jan 19];28(4):365-83. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00774-010-0162-7>
10. Cortés-Motta MK, Fernandez-Grisales R. Osteonecrosis de los maxilares: Fisiopatología, diagnóstico y tratamiento. CES Odontología [Internet]. 2016 [citado 2018 Jan 19];29(2):65-77. Disponible en: <http://revistas.ces.edu.co/index.php/odontologia/article/view/4135/2702>
11. Lodi G, Sardella A, Salis A, Demarosi F, Tarozzi M, Carrassi A. Tooth Extraction in Patients Taking Intravenous Bisphosphonates: A Preventive Protocol and Case Series. J Oral Maxillofac Surg [Internet]. 2010 [cited 2018 Jan 19];68(1):107-10. Available from: https://www.clinicalkey.es/service/content/pdf/watermarked/1-s2.0-S0278239109014827.pdf?locale=es_ES&searchIndex=

Conflicto de interés

Los autores declaran no tener conflicto de interés en esta investigación.

Recibido: 07/09/18

Aprobado: 03/06/19



Esta obra está bajo una [licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-CompartirIgual 4.0 Internacional](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/)