

Revisión de 14 casos de osteonecrosis maxilar diagnosticados en el Hospital G. U. de Valencia. El correcto diagnóstico de osteoporosis e instauración terapéutica, primer paso para su prevención

CALVO CATALÁ J¹, BAGÁN DEBÓN L², PASTOR CUBILLO MD¹, CAMPOS FERNÁNDEZ C¹, RUEDA CID A¹, GONZÁLEZ-CRUZ CERVELLERA MI¹, BELTRÁN CATALÁN E¹

¹Servicio de Reumatología y Metabolismo Óseo. Hospital General Universitario. Valencia

²Servicio de Estomatología. Hospital General Universitario. Valencia

Correspondencia: Dr. Javier Calvo Catalá - Servicio de Reumatología y Metabolismo Óseo - Hospital General Universitario de Valencia - Avda. Tres Cruces, 2 - 46014 Valencia

✉ calvo_jav@gva.es

RESUMEN

La osteoporosis es la enfermedad metabólica ósea más frecuente, disponiendo en la actualidad de tratamientos con eficacia antifractura demostrada que contribuyen a mejorar la calidad de vida de los pacientes e incluso a disminuir la mortalidad asociada a las fracturas, sobre todo de cadera.

Actualmente, los bifosfonatos son los fármacos más utilizados, generalmente por vía oral, aunque disponemos de tratamientos intravenosos con unas indicaciones precisas. También se utilizan en procesos malignos, siempre por vía intravenosa y con dosis muy superiores a las que se requieren en la osteoporosis.

En el año 2003, se describe la “osteonecrosis mandibular”, (mejor denominarla osteonecrosis maxilar por su afectación), confirmándose posteriormente su relación con el uso de bifosfonatos. La mayoría de casos descritos, son pacientes con proceso maligno de base y con tratamiento intravenoso (entre 3 y 11 casos por cada 100 tratamientos). Son escasos

los descritos en pacientes con osteoporosis, calculándose un riesgo de un caso entre diez mil y cien mil tratamientos.

Objetivo: Tratándose de un efecto secundario de importantes consecuencias, nuestro objetivo es valorar las medidas preventivas que debemos tomar para evitar su presentación.

Material y métodos: Hemos recogido 14 casos controlados en nuestro Servicio, en los que hemos valorado si el diagnóstico de osteoporosis ha sido correcto, los factores de riesgo de fractura, patologías concomitantes y tratamientos y otras circunstancias que puedan contribuir a la aparición de la osteonecrosis maxilar. De esta forma, podremos valorar la toma de medidas preventivas para disminuir su presentación.

Conclusiones: Tras la valoración de este grupo de pacientes, concluimos que el correcto diagnóstico de osteoporosis y el tratamiento por factores de riesgo y no solo por disminución de masa ósea, disminuirá la presentación de osteonecrosis maxilar.

Palabras clave: Osteonecrosis mandibular, bifosfonatos, osteoporosis.

INTRODUCCIÓN

Los bisfosfonatos (Bf), análogos sintéticos de los pirofosfatos actúan como inhibidores de la reabsorción ósea y constituyen el grupo de fármacos más utilizado en el tratamiento de una enfermedad tan prevalente como es la osteoporosis (OP) que afecta a más de 300 millones de personas en todo el mundo. Los Bf a dosis muy superiores a las utilizadas en la osteoporosis también se uti-

lizan en el tratamiento de procesos oncológicos.

En la OP, los Bf administrados correctamente producen pocos efectos adversos. Generalmente se administran por vía oral, aunque algunos lo son por vía parenteral (zolendronato e ibandronato). Este grupo de fármacos ha mostrado un buen perfil de seguridad, si bien en los últimos años se han descrito efectos adversos y complicaciones asociadas a su uso¹.

Marx describió en el año 2003, 36 casos de un cuadro de osteomielitis crónica de mandíbula, denominada “osteonecrosis mandibular” (ONM) estando todos los pacientes en tratamiento con Bf. Posteriormente, en el año 2005, se admitió, la relación de dicho cuadro con el uso de Bf, utilizados sobre todo en patología maligna^{3,4,7-11}, fundamentalmente en pacientes que recibían Bf nitrogenados (mayor potencia). La mayoría de los pacientes

estaban en tratamiento intravenoso (ácido zoledrónico y pamidronato), como tratamiento de procesos neoplásicos, sobre todo, mieloma múltiple y cáncer de mama. Se recogen 259 pacientes en 4 años.

Diversos estudios y metaanálisis, demuestran un mínimo riesgo de desarrollar ONM^{15,16}. Mavrokokki publicó 36 casos entre 2,5 millones de pacientes tratados¹⁷. Khosla¹⁸, describe en pacientes con OP, entre 1/10.000 y 1/100.000 pacientes por año de tratamiento, mientras que en pacientes con procesos neoplásicos y tratamiento intravenoso la frecuencia es 3-11% de los pacientes tratados¹⁸⁻²³. Es importante resaltar que en los distintos estudios pivotaes de los Bf orales comercializados, incluyendo más de 50.000 pacientes, no se detectó ningún caso de ONM¹⁹⁻²³.

La ONM por Bf presenta una serie de manifestaciones muy características que la hacen fácilmente reconocible por la clínica². El inicio suele ser con dolor, supuración o bien manifestándose como una falta de cicatrización en el proceso alveolar, con la visión de hueso necrótico, pero en algunos casos, el paciente antes de producirse esa exposición, presenta una supuración por alguna fístula oral, acompañándose o no de dolor^{7,20} (Figuras 1, 2 y 3, cedidas por el Prof. Bagán).

Los criterios actualmente aceptados para establecer el diagnóstico de ONM son⁴:

1. Pacientes que están tomando Bf, tanto intravenosos como orales.
2. Presencia de una o varias lesiones ulceradas en la mucosa de los procesos alveolares, con exposición del hueso maxilar o mandibular.
3. El hueso que se observa en el fondo de la ulceración es un hueso de aspecto necrótico.
4. La lesión se ha producido de forma espontánea o, más frecuentemente, tras cirugía o intervención oral (en especial extracciones dentales).
5. Ausencia de cicatrización durante un período de al menos seis semanas.
6. El diagnóstico se realiza con estudio radiológico (ortopantomografía y

TAC) y posterior estudio histopatológico del hueso expuesto, cultivo y antibiograma.

La incidencia real de ONM difiere según el tipo de tratamiento siendo entre 0,8-12% en tratamientos oncológicos intravenosos, mientras que con tratamientos orales para la OP es de 0,01-0,04%.

La prevención en pacientes que estén tomando Bf orales no requiere una protocolización especial, a diferencia de los intravenosos, por lo que se pueden realizar, obturaciones, endodoncias, reconstrucciones y tallados y puentes sin necesidad de aplicar ninguna medida de prevención específica⁴. Se puede realizar tratamiento ortodóncico recomendando minimizar las extracciones, el movimiento dentario y la presión sobre los tejidos durante el tratamiento y la retención.

En los tratamientos quirúrgicos con participación del hueso subyacente, se considera factor de riesgo el tiempo transcurrido en tratamiento con Bf orales, si ha sido mayor de 3 años y el tratamiento concomitante con fármacos inmunosupresores (corticoides, azatioprina, ciclofosfamida, etc)²⁰.

Ruggiero, describe tres estadios en la evolución de la ONM por Bf que nos van a ser útiles para planificar el tratamiento de los pacientes^{5,12}:

- Estadio 1: Existe una exposición ósea asintomática, sin signos inflamatorios ni infección.
 - Estadio 2: Exposición ósea con infección, que se acompaña de dolor, eritema e inflamación de la mucosa, pudiendo acompañarse de supuración, aunque ésta no sea constante.
 - Estadio 3: Exposición ósea asociada a dolor, inflamación e infección, resistente al tratamiento antibiótico oral o intravenoso. En este estadio es frecuente la aparición de fistulas cutáneas y de fracturas patológicas.
- En 2008, Bagán propone otra clasificación que modifica la de Ruggiero^{13,14}:
- 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 fístula 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 fístula 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 con hueso necrótico. Dolor, infección y uno o más de estos signos: fractura patológica, fístula extraoral u osteólisis que se extiende al borde inferior.

En función de los estadios descritos, se sugieren una pautas de tratamiento^{5,6,22} para eliminar el dolor, controlar la infección de tejidos blandos y hueso y evitar o disminuir la progresión de la necrosis ósea:

- Estadio 1: Se recomienda solamente enjuagues de clorhexidina 0,12%.
- Estadio 2: Añadir a los enjuagues, analgesia y antibioterapia según antibiograma. Marx, establece la antibioterapia durante 15 días o hasta controlar el dolor, reiniciando el tratamiento si reaparece el dolor. La cirugía solo está indicada para realizar desbridamientos superficiales que mejoren la afectación de los tejidos blandos.
- Estadio 3: Se precisa intervención quirúrgica de la lesión.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realiza revisión de 14 pacientes diagnosticados en el Servicio de Estomatología y que controlamos conjuntamente en el Servicio de Reumatología. Resaltamos que el Servicio de Estomatología es referencia en esta patología, lo que incrementa el número de pacientes.

Revisamos los criterios que justificaron el diagnóstico de osteoporosis y aplicamos el índice FRAX (IF), sin incluir DMO (ya que no tenemos datos iniciales en cinco casos y en seis casos no se habían realizado DMO central). Consideramos la indicación correcta de

tratamiento cuando IF es de 7% en fracturas mayores y de 3% de riesgo en cadera²⁴. Todos ellos habían recibido tratamiento con Bf orales.

RESULTADOS

Se valoraron 13 mujeres y 1 hombre con edad media de 74,6 años (51-90). Once pacientes habían sido tratados con Bf durante más de 3 años y otros 3 pacientes durante 2 años. Dos pacientes estaban diagnosticados de artritis reumatoide y los dos habían sido tratados con corticoides. Un paciente presentaba espondilitis anquilosante y había recibido tratamiento biológico durante ocho años. En ocho de los pacientes (57,1%) el diagnóstico de OP se basa en medidas de densitometría ósea periférica.

Aplicando el IF, solo 6 (43%) de los pacientes tenían una correcta indicación de tratamiento con Bf. En la clínica diaria, constatamos que muchos pacientes son tratados basándose exclusivamente en una masa ósea disminuida, sin valorar factores de riesgo, e incluso el diagnóstico se basa en una medición de masa ósea mediante métodos de dudosa eficacia. En la serie que presentamos, vemos que coincidían estos dos puntos. De hecho, una correcta indicación del tratamiento con Bf hubiera evitado la ONM en 8 de los 14 casos (57,1%).

DISCUSIÓN

En el año 2003 Marx describió 36 pacientes con ONM estando todos los pacientes en tratamiento con Bf², admitiéndose en 2005 su relación con el uso de Bf, refiriéndose los autores al uso de los Bf más utilizados en pacientes con patología maligna: ácido zolendrónico y pamidronato. Con posterioridad varios autores han confirmado esta asociación^{4,7-11}, pero generalmente en pacientes que recibían Bf nitrogenados (mayor potencia) y la mayoría en tratamiento intravenoso (ácido zoledrónico y pamidronato) como tratamiento de procesos neoplásicos. En las series mencionadas se recoge un total de 259 casos en 4 años, correspondientes preferentemente a pacientes con mieloma múltiple y cáncer de mama en tratamiento con ácido zole-

FIGURA 1

EXPOSICIÓN ÓSEA CON HUESO NECRÓTICO. FASE 3 DE ONM



Fotografías cedidas por el Prof. Bagán

FIGURA 2

OSTEOLISIS EN PACIENTE CON FÍSTULA ORAL

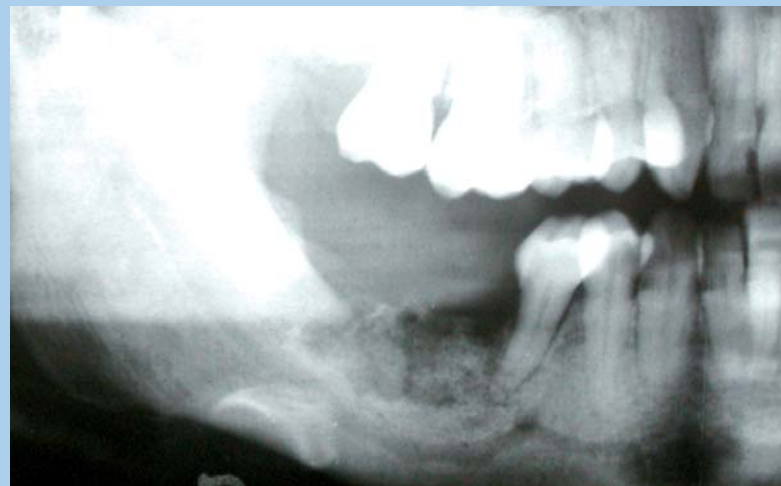
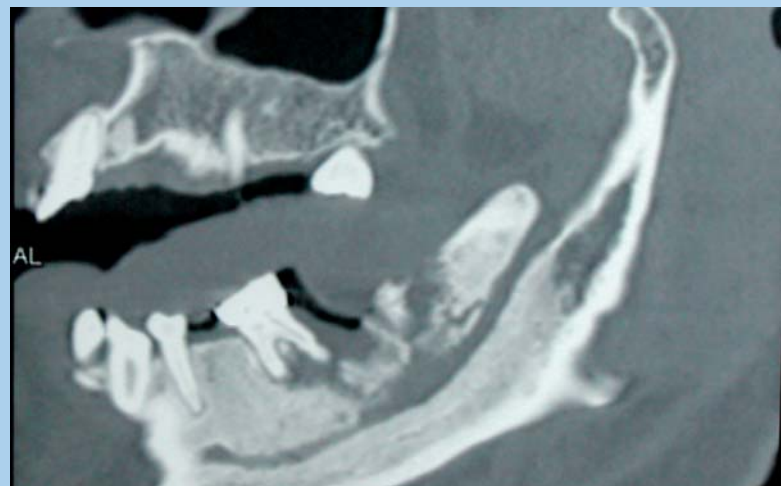


FIGURA 3

TAC EN EL QUE SE EVIDENCIA NECROSIS MAXILAR



drónico y pamidronato, con una mínima incidencia en pacientes sometidos a tratamiento oral con Bf.

Diversos estudios y metaanálisis han intentado aportar datos sobre la incidencia de ONM en pacientes con Bf orales^{15,16}, existiendo un mínimo riesgo de ONM en estos casos. En Australia, Mavrokokki confirma el mínimo riesgo con el uso de Bf orales pues describe 36 casos entre 2,5 millones de pacientes tratados¹⁷. Pazianas recoge 26 casos en 11 artículos. Khosla revisa 14 artículos y recoge 57 casos¹⁸, apreciando un riesgo de ONM entre 1/10.000 y 1/100.000 pacientes por año de tratamiento, mientras que en pacientes con procesos neoplásicos y tratamiento intravenoso la frecuencia es 3-11% de los pacientes tratados¹⁰⁻²³.

La ONM es efectivamente poco frecuente cuando valoramos pacientes con OP y tratados generalmente por vía oral, pero su frecuencia ha aumentado en los últimos años. Además, la severidad con que se presenta en muchas ocasiones, nos obliga a ser cautos ante esta posible complicación.

Aunque coincidimos con distintos autores⁴ en que los pacientes con OP tratados con Bf orales pueden ser sometidos a las terapias habituales en estomatología, es recomendable que antes de iniciar el tratamiento, el paciente se revise por el estomatólogo y si se ha de realizar alguna terapéutica, la realice antes del tratamiento. Posteriormente, los pacientes deben someterse a las revisiones habituales por su estomatólogo y si tuvieran que realizar alguna extracción o tratamiento, no procede suspender el tratamiento durante unos meses, pues el Bf se adhiere al hueso, actuando durante varios años.

El punto fundamental en la prevención es el diagnóstico correcto de OP, así como tratar a los pacientes valorando factores de riesgo y no solo por una masa ósea patológica, lo que disminuiría la incidencia de la ONM. En la serie que presentamos, con un diagnóstico correcto y una buena indicación terapéutica, se

habrían evitado ocho de los catorce casos de ONM, es decir, un 57,1%.

La aplicación de factores de riesgo es indispensable en la correcta indicación terapéutica de la OP. El IF, a pesar de sus "debilidades" y de no estar validado en España, parece el método de valoración más aceptado en la actualidad para instaurar el tratamiento valorando los factores de riesgo.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Arboleya L, Alperi M, Alonso S. Efectos adversos e los bisfosfonatos. *Reumatol Clin* 2011;7:189-97.
- 2.- Marx R. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. *J Oral Maxillofac Surg* 2003;61:1115-18.
- 3.- Ruggiero SL, Fantasia J, Carlson E. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: background and guidelines for diagnosis, staging and management. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2006;102:433-41.
- 4.- Bagan JV, Poveda R, Murillo J, Díaz Fernández JM, Carbonell E, Sanchis JM, et al. Bifosfonatos y osteonecrosis de los maxilares. En Calvo Catalá J. Osteoporosis. Eds- Aguilar 2008, pag 203-213.
- 5.- Ruggiero SL, Fantasia J, Carlson E. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: background and guidelines for diagnosis, staging and management. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2006;102:433-41.
- 6.- Advisory Task Force on Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the jaws, American association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *J Oral Maxillofac Surg* 2007;65:389-76.
- 7.- Bagán JV, Jiménez Y, Murillo J, Hernández S, Poveda R, Sanchis JM, et al. Jaw osteonecrosis associated with bisphosphonates: multiple exposed areas relationship to teeth extractions. Study of 20 cases. *Oral Oncol* 2006;42:327-29.
- 8.- Takeyama S, Ito M, Shinoda H. A novel bisphosphonate, TRK-530, for periodontitis. *Bone* 2006;42: 38:31.
- 9.- Tagil M, W-Dahl A, Artrand J, Little D, Toksving-Larsen S. Decreasing the catabolic response by a single bisphosphonate infusion shortens the healing time in hemicallosis operations. *Bone* 2006;38:84-85.
- 10.- Rodriguez E, Durán MC, Rodriguez LM, Ros R, Almán MR, Rodriguez-Gaspar M, López AM, Garcia Valdecasas E, Santolaria F. Intravenous bisphosphonates for osteopenic cancer survivor women; an alternative treatment. *Bone* 2006; 38:72-73.
- 11.- Dimitrakopoulos I, Magopoulos C, Karakasis D. Bisphosphonate-induced a vascular osteonecrosis of the jaws: a clinical report 11 cases. *Int Oral Maxillofac Surg* 2006; 35:588-93.

11.- Ruggiero SL, Drew SJ. Osteonecrosis of the jaws and bisphosphonate therapy. *J Dent Res* 2007;86:1013-21.

12.- Bagán JV, Jiménez Y, Murillo J, Sanchis JM, Poveda R, Carbonell E, Gavaldá C, Scully C. Osteonecrosis of the jaws in intravenous bisphosphonate use: proposal for a modification of the clinical classification. *Oral Oncol* 2008;18 (Epub ahead of print).

13.- Bagán JV, Poveda R, Murillo J, Díaz Fernández JM, Carbonell E, Sanchis JM, et al. Bifosfonatos y osteonecrosis de los maxilares. En Osteoporosis, Calvo Catalá y Campos Fernández, Ed Aguilar, Valencia 2008, 203-214

14.- Woo SB, Hellstein JW, Kalmar JR. Narrative review: Bisphosphonates and osteonecrosis of the jaws. *Ann Intern Med* 2006;144:753-61.

15.- Dannemanna C, Grätz KW, Riener MO, Zwahlen RA. Osteonecrosis mandibular asociada a tratamiento con bifosfonatos. Un trastorno secundario grave. *Bone (Ed Esp)* 2008; 2:33-39.

16.- Mavrokokki T, Cheng A, Stein B, Goss A. Nature and frequency of bisphosphonates-associated osteonecrosis of the jaws in Australia. *J Oral Maxillofac Surg* 2007;65:415-23.

17.- Khosla S, Burr D, Cauley J, Dempster DW, Ebeling PR, Felsenberg D, et al. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Miner Res* 2007;22:1479-91.

18.- Bagan JV, Murillo J, Jiménez Y, Poveda R, Millán MA, Sanchis JM, et al. Avascular jaw osteonecrosis in association with cancer chemotherapy: series of 10 cases. *J Oral Pathol Med* 2005;34:120-23.

19.- Jiménez Soriano Y, Poveda R. Prevención de la osteonecrosis de los maxilares por bifosfonatos. En Bagan, ed. Osteonecrosis de los maxilares por bifosfonatos. Valencia: Medicina Oral SL; 2008.p.91-100.

20.- Advisory Task Force on Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the jaws, American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *J Oral Maxillofac Surg* 2007;65: 369-76.

21.- Sosa Henriquez M, Gómez de Tejada romero MJ, Bagán Sebastián JV, Díaz M, Díez Pérez A, Jodar Gimeno E, et al. Osteonecrosis de los maxilares: documento de consenso de la sociedad española de investigación ósea y del metabolismo mineral (SEIOMM). *Rev Osteoporos Metab Miner* 2009;86:1835-6.

22.- Pazianas M, Miller P, Blumentals WA, Bernal M, Kothawala P. A review of the literature on osteonecrosis of the jaw in patients with osteoporosis treated with oral bisphosphonates: Prevalence, risk factors, and clinical characteristics. *Clin Ther* 2007; 29:1548-58.

23.- Tosteson AN, Melton LJ III, Dawson-Hughes B, et al. Cost-effective osteoporosis treatment thresholds: the United States perspective. *Osteoporos Int* 2008;19:437-47.