

Complicaciones bucales del tratamiento a largo plazo con bifosfonatos. Revisión bibliográfica

Autores:

Evelin Bachmeier ⁽¹⁾, **Liliana Missana** ⁽²⁾, **Elba Priotto** ⁽³⁾
y Silvia López de Blanc ⁽⁴⁾

(1) Profesora Asistente. Cátedra de Clínica Estomatológica "A". Facultad de Odontología. Universidad Nacional de Córdoba.

(2) Profesora Titular. Cátedra de Anatomía y Fisiología Patológicas. Facultad de Odontología Universidad Nacional de Tucumán.

(3) Ex Profesora Adjunta. Cátedra de Operatoria I "A". Facultad de Odontología. Universidad Nacional de Córdoba.

(4) Profesora Titular. Cátedra de Clínica Estomatológica "B". Facultad de Odontología. Universidad Nacional de Córdoba

Autor para Correspondencia:

Prof. Dra. Silvia A. López de Blanc. Cátedra de Clínica Estomatológica "B" Facultad de Odontología. UNC.

Haya de la Torre s/n. Pabellón Argentina. Ciudad Universitaria. Córdoba. Argentina

e-mail: silopez@odo.unc.edu.ar, lopezdeblanc@yahoo.com.ar Subsidiado por SECyT UNC

Recibido: 13/09/2010 – Aceptado: 01/10/2010

RESUMEN

Los bifosfonatos integran una vasta familia de fármacos que se comportan como inhibidores específicos de la actividad osteoclástica. Asimismo, poseen un importante efecto antiangiogénico y antitumoral, con una vida media de años. Desde el primer reporte de la eficacia clínica en el tratamiento de la enfermedad de Paget en 1971, los bifosfonatos se han convertido en una de las claves principales para el tratamiento de la osteoporosis. Además son utilizados en el tratamiento de la hipercalcemia maligna, del mieloma múltiple y en metástasis óseas de tumores sólidos como el cáncer de mama, próstata y pulmón. Sin embargo, a finales del año 2003 y comienzos del 2004 se recogieron en la literatura científica los primeros casos que asociaban la administración de bifosfonatos y la presentación de osteonecrosis de los huesos maxilares. Se realiza una actualización bibliográfica del tema, para el conocimiento del odontólogo general.

Palabras Claves: Bifosfonatos – Osteonecrosis Maxilar- Prevención

ABSTRACT

Bisphosphonates integrate a wide family of drugs that behave as specific inhibitors of osteoclastic activity. They have also got a potent anti-angiogenic and antitumoral effect, with a long life term in bone for years. Since the first reports about their clinical efficacy in the treatment of Paget's disease in 1971, bisphosphonates have become one of the main keys in the treatment of osteoporosis. Bisphosphonates are also used in the treatment of multiple myeloma and bone metastasis of solid tumors as breast, lung and prostate cancer. They constitute the main treatment for patients with malignant hypercalcemia and are used in the management of multiple myeloma and bone metastasis of breast, lung and prostate cancer.

However, at the end of 2003 and beginning of 2004 the first reports about the association of the use of bisphosphonates and osteonecrosis of the jaws were published. An update of this topic for dentists knowledge is presented.

Key words: Bisphosphonates - Jaws Osteonecrosis.

INTRODUCCIÓN

Los bifosfonatos (BF) constituyen una vasta familia de fármacos análogos sintéticos de los pirofosfatos inorgánicos, con gran afinidad por el calcio, capaces de fijarse al hueso e inhibir la función de los osteoclastos reduciendo, de esta manera, el recambio óseo y disminuyendo el remodelado activo en lugares donde exista una reabsorción ósea excesiva (1-4). En términos generales, puede decirse que estas drogas son potentes inhibidores de la actividad de los osteoclastos, también se ha descrito un efecto antiangiogénico (1, 5-8). Estas drogas pueden ser administradas por vía oral o intravenosa, presentándose en formas farmacéuticas líquidas o sólidas, de uso continuo o cíclico, para el tratamiento de una amplia gama de patologías. Al etidronato, primer bifosfonato utilizado para el tratamiento de la osteoporosis, le sucedieron otros BF tales como el clodronato, pamidronato, alendronato, risedronato, zoledronato e ibandronato cuyas características ampliaron el espectro de uso de esta vasta familia de fármacos antirresortivos (ver Tabla I).

MATERIAL Y MÉTODOS

Se procedió a revisar la literatura disponible sobre el uso de Bifosfonatos y sus complicaciones del tratamiento de acuerdo a la literatura actualizada, se procedió a seleccionar y resumir la información.

Bifosfonatos. Su mecanismo de acción

Entre las propiedades biológicas y los mecanismos de acción se han descrito:

- Inhibición de la actividad osteoclástica de manera indirecta, a través de la inhibición de la expresión de “receptores activadores de NFκL lingando” o RANKL ubicados en la membrana celular de la célula osteoblástica.
- Inhibición de la reabsorción ósea e inducción de apoptosis osteoclástica (9, 10)
- Induce al osteoblasto a segregar un inhibidor de la reabsorción mediada por osteoclastos (11).
- Inhibición de la apoptosis de osteocitos y de células de la línea osteoblástica (12), es decir que la aposición y remodelación ósea se ven severamente comprometidas.
- Efecto antiangiogénico, reduce el factor de crecimiento endotelial (EGF) (8, 13-16).
- Además presentan propiedades antitumorales (17-20).

Usos terapéuticos.

Los bifosfonatos están indicados en el tratamiento de la osteoporosis post- menopáusica y la inducida por glu-

cocorticoides, enfermedad de Paget, osteogénesis imperfecta y otras enfermedades metabólicas óseas (21); en metástasis óseas de cáncer de mama, próstata y pulmón y para reducir la hipercalcemia maligna originada por este tipo de neoplasias (22-24); en el tratamiento del mieloma múltiple (24-26).

OSTEONECROSIS DE LOS MAXILARES ASOCIADA AL TRATAMIENTO CON BIFOSFONATOS

En el año 2003 fue relatada por primera vez la relación existente entre la terapia con bifosfonatos y la osteonecrosis maxilar (ONM). Desde entonces, se han reportado numerosos casos que describen este nuevo cuadro clínico que afecta a los maxilares. Los primeros artículos publicados en la literatura internacional respecto a esta nueva reacción adversa son del año 2003 y corresponden a Marx (27), Wang (28) y Migliorati (29). La mayoría de los casos están asociados a bifosfonatos endovenosos, no obstante y aunque en menor número, se han descrito osteonecrosis de los maxilares asociada a bifosfonatos orales, como el alendronato utilizado en el tratamiento de la osteoporosis, el risedronato y el ibandronato (21, 29).

A pesar de que esta lesión puede manifestarse espontáneamente, se han descrito **factores de riesgo** para su aparición como el uso prolongado de corticoides, de talidomida, quimioterapia, diabetes, consumo de tabaco y de alcohol y como factor desencadenante en la mayoría de los casos se citan los procedimientos odontológicos invasivos. El riesgo de osteonecrosis aumenta con antecedentes de radioterapia y de exodoncias (30-32).

Prevalencia: el género más afectado es el femenino y la edad más frecuente de 56 a 71 años (32). La mandíbula es la más afectada en un 78% de los casos (33-35), el 16% en maxilar superior, lo que se explica en función de la irrigación terminal mandibular; sólo 5,5% de los casos se presentan en ambos maxilares. El ácido zoledrónico y el pamidronato EV se acompañan de un riesgo mayor, llegando a presentarse hasta en un 10 y 4%, respectivamente, de los pacientes con cáncer que los reciben. Sus efectos pueden persistir 10 años después de suspendido el tratamiento y la ONM puede presentarse con más frecuencia desde el primer año, habiéndose estimado un tiempo medio de 18 meses para el ácido zoledrónico y 6 años para el pamidronato (36). En pacientes que han tomado bisfosfonatos orales la mayor prevalencia es después de tres años, con un tiempo medio de consumo de 5, 6 años (rango: 3,3-10,2 años), SECOM (37). El 36% de los casos aparecen en forma espontánea; sin embargo, las exodoncias

y cirugía invasivas son el antecedente odontológico más importante (3, 38).

Los **mecanismos** por los que se produce la osteonecrosis maxilar no están totalmente aclarados. Como explicación de la frecuente localización en los maxilares, se ha resaltado el estrés fisiológico a que son sometidas dichas áreas, así como su relación a través del ligamento periodontal, con los dientes. Esta característica hace posible que las vías de propagación de las infecciones de origen odontógeno y periodontal lleguen en muchos casos al hueso, quedando los maxilares directamente expuestos a procesos infecciosos, agudos o crónicos relacionados a los dientes, siendo esta condición de exclusividad en relación a los otros huesos de la economía. Factores como la delgadez de la mucosa de revestimiento de los maxilares y la exposición a factores traumáticos dentarios o protéticos, puede provocar lesiones ulcerativas, estableciendo una vía de comunicación entre el medio bucal y el hueso, incrementando la posibilidad de osteonecrosis. Así también se ha descrito un efecto inhibitorio de los bifosfonatos sobre el ciclo celular de los queratinocitos, lo cual podría promover alteraciones en la mucosa bucal y participar como un factor etiológico agregado (39). A esto se agrega el efecto antiangiogénico de los bifosfonatos (40, 41), lo que contribuiría a la mayor predilección por la mandíbula, por ser un hueso de circulación terminal.

En los primeros estadios puede ser asintomática, sin signos radiográficos, pero suelen presentar fuerte dolor, cuando el hueso necrótico se expone a la cavidad bucal y se infecta secundariamente. La ONM puede manifestarse con edema gingival o del reborde alveolar sin exposición de hueso necrótico, una o varias áreas de hueso necrótico expuesto acompañado por dolor intenso o ser asintomático (30). Otros signos y síntomas incluyen: movilidad dentaria, tumefacción, presencia de fístulas, supuración, parestesia -en especial en maxilar inferior, hiperalgesia en la zona inervada por el mentoniano e hiperplasias de tejidos blandos (22). A nivel extraoral, celulitis, flemones, abscesos, fístulas, así como adenopatías cérvico-faciales (42, 43). Ruggiero y col. idearon una estadificación de los diferentes grados de osteonecrosis cuya adaptación presentamos en la Tabla II (44).

A continuación desarrollaremos **criterios diagnósticos**, basados en pautas expresadas en la Academia Americana de Medicina Oral -AAMO (3), y la Sociedad Española de Cirugía Oral y Maxilofacial 2008 -SECOM (37). El diagnóstico de ONM asociada a BF se basa en los antecedentes, al cuadro clínico y a exámenes complementarios, habiéndose establecido los siguientes **criterios diagnósticos**:

A- Criterios clínicos:

- 1- Pacientes que han recibido Bifosfonatos (BF) intravenoso u oral, sin antecedentes de radioterapia en maxilares (en estos casos hacer diagnóstico diferencial con osteorradionecrosis).
- 2- Presencia de úlceras en la mucosa, con exposición del hueso de más de ocho semanas de evolución. El hueso observado parece necrótico, autolimitado en su tamaño, a veces forma secuestros, con o sin dolor, con o sin fístulas.
- 3- La lesión es producida espontáneamente o posterior a una cirugía dental o procedimiento invasivo (especialmente exodoncia). Ausencia de cicatrización durante un mínimo de seis semanas es el primer síntoma, luego la lesión progresa, expande la exposición del hueso y aumenta el dolor (45).

B- Pruebas complementarias:

- Las imágenes pueden no aportar información en estadios precoces de la ONM. Se solicitarán Ortopantomografía, Tomografía Axial Computarizada (TAC) y/ Resonancia Nuclear Magnética (RM). Permitirían definir la verdadera extensión de la osteonecrosis, y la afectación de tejidos blandos RM confirmando también el estadio clínico (30,34). Las imágenes revelan: ausencia o pobre cicatrización alveolar post-extracción, radiolucidez periapical, ensanchamiento del espacio periodontal, osteolisis, secuestro óseo, cambios escleróticos en el conducto dentario inferior.
- Cultivos microbiológicos y antibiograma: Los hallazgos bacteriológicos, en general, muestran la presencia de actinomicetes o bien de flora mixta inespecífica.
- Estudio histológico: La biopsia del hueso expuesto se hará obligatoriamente ante la sospecha de que el origen de la lesión guarde relación con la patología tumoral primaria o metastásica. La histopatología muestra necrosis ósea, osteomielitis y contaminación bacteriana.

CONCLUSIÓN

A modo de conclusión podemos decir que, si bien es indiscutible el valor de los BF en pacientes oncológicos con metástasis ósea y en pacientes menopáusicas para prevenir el avance de la osteoporosis, es imprescindible reconocer esta nueva complicación a nivel de los maxilares e informarla a la comunidad médica y odontológica para evitar su aparición.

Tabla I: Tipos de Bifosfonatos disponibles en el mercado

NOMBRE GENÉRICO	NOMBRE COMERCIAL	VÍA DE ADMINISTRACIÓN	CASA COMERCIAL	POTENCIA RELATIVA
PAMIDRONATO	ARELIA® LINOTEN® PAMIFOS®	Intravenosa	Novartis Mayne Madaus	100
ÁCIDO ZOLEDRÓNICO	ZOMETA® ACLASTA®	Intravenosa	Novartis Novartis	100.000
ALENDRONATO	FOSAMAX® ADRONAT® FOSAVANCE®	Oral	Merck Abello Merk	1000
ETIDRONATO	DIDRONEL® DIFOSFEN® OSTEUM®	Oral	Procter & Gamble Rubio Viñas	1
RISEDRONATO	ACTONEL® ACREL® LOSENTRA®	Oral	Procter & Gamble P & H. Pharm Aventis	5000
TILUDRONATO	SKELID®	Oral	Sanofi	10
IBANDRONATO	BONIVA® BONVIVA®	Oral e intravenosa	Roche Roche	10.000

Tabla II: Estadificación de la ONM Ruggiero *et al*

ESTADIFICACIÓN	MANIFESTACIONES CLÍNICAS
ESTADÍO 1	Exposición ósea Hueso necrótico No hay evidencias clínicas de infección
ESTADÍO 2	Exposición ósea Hueso necrótico Dolor e infección de los tejidos blandos/hueso
ESTADÍO 3	Exposición ósea. Hueso necrótico. Dolor, infección y uno o más de los estos signos: fractura ósea patológica, fístula extraoral u osteolisis que se extiende al reborde basal.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1) Migliorati CA, Schubert MM, Peterson DE, Seneda LM *et al.* Bisphosphonate-associated osteonecrosis of mandibular and maxillary bone. *Cancer* 2005; 104: 83- 93.
- 2) Ruggiero SL, Mehrotra 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.
- 3) Migliorati CA, Casiglia J, Epstein J, Jacobsen PL, Siegel MA, Woo SB. Managing the care of patients with bisphosphonate-associated osteonecrosis. *J Am Dent Assoc* 2005; 136: 1658-68.
- 4) Ponte N, Fresco R, Aguirre J. Bifosfonatos y Patología Oral I. Aspectos generales y preventivos. *Medicina y Patología Oral* [serial online] 2006 MES [citado 22 de marzo 2007]. Disponible en: <http://www.medicinaoral.com>
- 5) Miranda Chaves Netto H, Olate S, Alfonso Miranda Chaves MG, Albergaria Barbosa JR. Bifosfonatos y osteonecrosis de los maxilares. Consideraciones sobre su tratamiento. *Int J Morphol* 2008; 26 (3): 681-688.
- 6) Anguita T, Agurto J, Roa I, Laissle G. Osteonecrosis asociada al uso de bifosfonatos: A propósito de un caso clínico. *Rev Méd Chile* 2006; 134: 1161-1165.
- 7) Ponte Fernandez N, Fresco RE, Aguirre Urizar JM. Bifosfonatos y Patología Oral I. Aspectos generales y preventivos. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2006; 11: E396-400.
- 8) Mondelo, N. Evaluación Experimental de bifosfonatos; aspectos básicos y regulatorios. *Actualiz Osteología* 2006; 2(2): 93-103.
- 9) Rogers, MJ, Gordon S, Benford HL, Coxon FP, Luckman SP, Monkkenon J, Frith JC. Cellular and molecular mechanism of action of bisphosphonates. *Cancer* 2000; 86: 2961- 78.
- 10) Hughes DE, Wright KR, Uy HL, Sasaki A, Yoneda T, Roodman GD, Mundy GR, Boce BF. Bisphosphonate promote apoptosis in murine osteoclasts in vitro and in vivo. *J Bone Miner Res* 1995; 10: 1478-87.
- 11) Vitte C, Fleisch H, Guenther HL. Bisphosphonates induce osteoblasts to secrete an inhibitor of osteoclast – mediates resorption. *Endocrinol* 1996; 137: 2324 -33.
- 12) J Sarin, De Rossi SS, Akintoye SO. Updates on bisphosphonates and potential pathobiology of bisphosphonate- induced jaw osteonecrosis. *Oral Diseases* (2008) 14, 277–285.
- 13) Wood J, Bonjean K, Ruetz D, Bellhcene A, Devy L, Foidart JM, Castronovo V, Green JR. Novel antiangiogenic effects of the bisphosphonate compound zoledronic acid. *J Pharmacol Exp Ther* 2002; 302: 1055-61.
- 14) Okamoto T, Yamagishi S, Inagaki Y *et al.* Ibandronate disodium inhibits advanced glycation and products-induced angiogenesis in vitro. *Biochem Biophys Res Commun* 2002; 297: 419-424.
- 15) Fournier P, Boissier S, Filleul S *et al.* Bisphosphonates inhibits angiogenesis in vitro and testosterone-stimulated vascular growth in the ventral prostate in castrated rats. *Cancer Res* 2002; 62: 6538-6544.
- 16) Pogrel MA. Bisphosphonates and bone necrosis. *J Oral Maxillofac Surg* 2004; 62: 391- 92.
- 17) Boissier S, Magnetto S, Frappart L, Cuzin B, Ebetino, FH, Delmas PD, Clezardin P. Bisphosphonates inhibit prostate and breast carcinoma cells adhesion to unmineralized and mineralized bone extracellular matrices. *Cancer* 1997; 57: 3890-4.
- 18) Lee MV, Fong EM; Singer FR, Guenette RS. Bisphosphonate treatment inhibits the growth of prostate cancer cells. *Cancer* 2001; 61:2602-8.
- 19) Tasone O, Tagliaferri P, Viscomi C. Zoledronic acid induces antiproliferative and apoptotic effects in human pancreatic cancer cells in vitro. *Br J Cancer* 2003; 88: 1971-8
- 20) Boissier S, Ferreras M, Peyruchaud O, Magnetto S, Ebetino FH, Colombel M, Delmas P, Delaïsse JM, Clezardin P. Bisphosphonates inhibit breast and prostate carcinoma cell invasion, an early event in the formation of bon metastases. *Cancer Res* 2000; 60: 2949-54.
- 21) Tanvetyanon T, Stiff PJ. Management of the adverse effects associated with intravenous bisphosphonates. *Ann Oncol* 2006; 17: 897-907.
- 22) Escobar López EA, López López J, Marquez Soarez MS, Chimenos Kusntner E. Osteonecrosis de los maxilares asociada a bifosfonatos: revisión sistemática. *Av Odontostomatol* 2007; 23 (2): 91-101.
- 23) Berenson JR, Rosen LS, Howel E *et al.* Zoledronic Acid reduces skeletal-related events in patients with osteolytic metastases. *Cancer* 2001; 91: 1191-200.
- 24) Carter G, Goss AN, Doecke C. Bisphosphonates and avascular necrosis of the jaw: a possible association. *Med J Aust* 2005; 182: 413-5.
- 25) Berenson JR, Lichtenstein A, Porter L, Dimopoulos M, Bordoni R, George S, *et al.* Efficacy of pamidronate in reducing skeletal events in patients with advanced multiple myeloma. *N Engl J Med* 1996; 334: 488-493.
- 26) Shimura K, Shimazaki C, Taniguchi K, Akamatsu S, Okamoto M, Uchida R, Nomura K, Inaba T, Horiike S, Kanamura N, Taniwaki M. Hyperbaric oxygen in addition to antibiotic therapy is effective for bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw in a patient with multiple myeloma. *Int J Hematol* 2006; 84: 343-5.
- 27) Marx RE. Pamidronate (Aredia) and Zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. *J Oral Maxillofac Surg* 2003; 61: 1115-18
- 28) Wang J, Goodger NM, Pogrel MA. Osteonecrosis of the jaws associated with cancer chemotherapy. *J Oral Maxillofac Surg* 2003; 61: 1104-7
- 29) Migliorati CA. Bisphosphonates and oral cavity avascular bone necrosis. *J Clin Oncol* 2003; 21: 4552-4
- 30) Jaimes M, Oliveira GR, Olate S, Albergaria Barbosa JR de. Bifosfonatos asociados a osteonecrosis de los maxilares. Revisión de la Literatura. *An. Odontostomatol* 2008; 24 (3): 219-226.
- 31) Carranza LS. Osteonecrosis mandibular asociada a bifosfonatos. *Ginecol Obstet Mex* 2007; 75 (11): 655-60.
- 32) Merigo E, Manfredi M, Meleti M, Corradi D, Vescovi P. Jaw bone necrosis without previous dental extractions associated with the use of bisphosphonates (pamidronate and zoledronate): a four-cases report. *J Oral Pathol Med* 2005; 34:613-17.
- 33) Fleish H, Russel RG, Simpsom B, Mulh Bauer RC. Prevention by dipijphosphonate of immobilization osteoporosis in rats. *Nature* 1969; 223: 211-2.
- 34) Chiandussi S, Biassotto M, Dore F, Cavalli F, Cova MA, Di Lenerda R. Clinical and Diagnostic imaging of bisphosphonate –associated osteonecrosis of the jaws. *Dentomaxillofac Radiol.* 2006; 35: 236-43.
- 35) Jimenez Soriano Y, Bagan JV. Los bifosfonatos, nueva causa de osteonecrosis maxilar por fármacos: situación actual. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2005; 10 Suppl 2: E88-91.
- 36) Viale PH, Lin A. Exposed bone in oral cavities. *J Clin Oncol Nursing* 2005; 9(3): 355-7.
- 37) Junquera, R. Martín-Granizo. Diagnóstico, prevención y tratamiento de la osteonecrosis de los maxilares por bisfosfonatos. Recomendaciones de la Sociedad Española de Cirugía Oral y Maxilofacial (SECOM)*L.M. *Rev Esp Cir Oral y Maxilofac* 2008; 30,3:145-156.
- 38) Ruggiero SL, Mehrotra 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.
- 39) Katz H. Endodontics implications of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws: a report of three cases. *J Endod* 2005; 31: 759-63
- 40) Vitte C, Fleischa H, Guentes HL. Bisphosphonates induce osteoblasts to secrete an inhibitor of osteoclastic mediated resorption. *Endocrinology* 1996; 137: 2324-33.
- 41) Sook- Bin W, Hande K, Richardson PG. (letter). *N Eng J Med* 2005; 353:100.
- 42) Expert panel Recommendations for the Prevention, Diagnosis and Treatment of osteonecrosis of the jaws: June 2004. Professional Education Material. East Hanover, NJ: Novartis; 2004.
- 43) Gibbs SD, O Grady J, Seymour JF, Prince HM. Bisphosphonate –induced osteonecrosis of the jaw requires early detection and intervention. *Med J Aust* 2005; 183: 549- 50.
- 44) 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 Path Oral Radiol Endod* 2006; 102: 433-41.
- 45) Kumar V, Pass B, Guttenberg SA, Ludlow J, Emery RW, Tyndal DA, Parrilla RJ. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: A report of three cases demonstrating variability in outcomes and morbidity. *J Am Dent Assoc.* 2007; 138: 602-9.