

# Osteonecrosis maxilar y bisfosfonatos. Presentación de tres nuevos casos

Daniel Pastor Zuazaga <sup>1</sup>, Joaquín Garatea Crelgo <sup>2</sup>, Raúl Martino Gorbea <sup>3</sup>, Amaya Etayo Pérez <sup>3</sup>, Cristina Sebastián López <sup>1</sup>

(1) Residente de Cirugía Oral y Maxilofacial

(2) Cirujano Oral y Maxilofacial. Estomatólogo

(3) Cirujano Oral y Maxilofacial. Servicio de Cirugía Oral y Maxilofacial. Hospital Virgen del Camino – Pamplona (Navarra)

## Correspondencia:

Dr. Daniel Pastor Zuazaga

Servicio de Cirugía Oral y Maxilofacial

Hospital Virgen del Camino – Pamplona (Navarra)

C/ Irunlarrea 4

C.P.: 31008

Teléfono: 848 429400 - Fax: 848 429924

E-mail: [dapazu@hotmail.com](mailto:dapazu@hotmail.com)

E-mail: [jgaratec@cfnavarra.es](mailto:jgaratec@cfnavarra.es)

Pastor-Zuazaga D, Garatea-Crelgo J, Martino-Gorbea R, Etayo-Pérez A, Sebastián-López C. Osteonecrosis of the jaws and bisphosphonates. Report of three cases. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2006;11:E76-9.  
© Medicina Oral S. L. C.I.F. B 96689336 - ISSN 1698-6946

Recibido: 25-03-2005

Aceptado: 11-05-2005

## Indexed in:

-Index Medicus / MEDLINE / PubMed  
-EMBASE, Excerpta Medica  
-Índice Médico Español  
-IBECs

## RESUMEN

Los bisfosfonatos están adquiriendo una relevancia terapéutica cada vez mayor, dada su utilidad en el manejo de diversas patologías.

Con el incremento de su uso, se están documentando casos de necrosis ósea mandibular, y en menor medida maxilar, de difícil solución y con una importante afectación de la calidad de vida de los pacientes en tratamiento con estos fármacos.

El factor que con mayor frecuencia desencadena el proceso es la actuación de los profesionales: odontólogos, estomatólogos y cirujanos orales y maxilofaciales.

La previsión, las intervenciones atraumáticas y el tratamiento conservador, parecen ser los medios más adecuados para minimizar la incidencia o resolver las complicaciones.

Este artículo presenta tres casos, seguidos por nuestro servicio, de pacientes con necrosis ósea maxilar tras procedimientos dentales, fundamentalmente exodoncias.

El conocimiento de este posible efecto secundario de los bisfosfonatos debería ser tenido en cuenta antes de cualquier intervención en este tipo de pacientes.

**Palabras clave:** *Bisfosfonatos, osteonecrosis, efectos secundarios.*

## ABSTRACT

Bisphosphonates are recently acquiring increasing relevance in the treatment of several diseases.

In line with the increased use of these compounds, cases of mandibular osteonecrosis, and to a lesser extent, maxillary osteonecrosis, are being reported. This necrosis is difficult to treat in patients who usually have a previously limited quality of life.

A surgical performance carried out by oral and maxillofacial surgeons, stomatologists and odontologists might lead to bone exposure.

A treatment based on conservation and as harmless as possible seems to be the most advisable way of acting with these patients in order to minimize the incidence and treat the complications, once the lesions have been ascertained.

We report three cases treated in our service of osteonecrosis of the jaws after exodontics.

This side effect should be remembered before starting any surgical treatment in these patients.

**Key words:** *Bisphosphonates, osteonecrosis, side effects.*

## INTRODUCCION

Los bisfosfonatos están adquiriendo en los últimos años una importancia creciente en el tratamiento de diversas patologías entre las que se incluyen las metástasis óseas líticas, la hipercalemia maligna, el mieloma múltiple, la osteoporosis y la enfermedad de Paget. (1)

Estos compuestos son análogos del pirofosfato en los que un átomo de carbono sustituye al oxígeno entre los dos fosfatos, variando las cadenas laterales. Presentan una gran afinidad por los cristales de hidroxiapatita e inhiben la resorción ósea. (2) Son conocidas la eficacia y la potencia de los bisfosfonatos, que por otra parte son bien tolerados en general, siendo relativamente rara la aparición de efectos secundarios de relevancia. Esta última característica se debe al depósito de bisfosfonatos en el tejido óseo, donde su vida media es larga con relación al tiempo que permanecen en circulación. Estas cualidades hacen de los bisfosfonatos unos eficaces fármacos de manejo habitualmente seguro.

Paralelamente al incremento en el uso de estos compuestos se están documentando casos de osteonecrosis mandibular, y en menor medida maxilar, asociados al tratamiento con cierto tipo de bisfosfonatos, los aminobisfosfonatos (pamidronato disódico-Aredia®, ácido zoledrónico-Zometa®) especialmente en pacientes oncológicos en estadios avanzados. Entre estos casos publicados se encuentran los estudios realizados por R.E. Marx y los presentados por S.L. Ruggiero y J.V. Bagán. (3-6)

Nuestra intención con esta comunicación es alertar sobre un posible efecto secundario de los tratamientos con aminobisfosfonatos, de gran relevancia clínica por el menoscabo producido en la calidad de vida de los pacientes.

## CASO CLINICO 1

Paciente de 67 años de edad, fumadora de 6 cigarrillos/día. Diagnosticada previamente de Cáncer de mama (T2 N0 M0) tratado mediante cirugía asociada a quimioterapia y radioterapia. Debido a la progresión metastásica del carcinoma de mama se inició el tratamiento con bisfosfonatos (pamidronato a dosis de 90 mg e.v. 20 ciclos). Tras los primeros 9 ciclos de pamidronato es cuando la paciente es remitida a nuestra consulta de Cirugía Oral y Maxilofacial por parte de su oncólogo por sensación de quemazón y dolor gingival difuso con gingivorragias habituales, presentando una lesión ulcerosa de 5 mm de diámetro en el borde lateral de hemilengua derecha muy dolorosa.

Se indicó la exodoncia del molar asociado con la lesión por decúbito lingual y de otros cuatro dientes sin viabilidad, apareciendo aproximadamente un mes tras cada exodoncia una lesión por exposición ósea en el lugar de las extracciones. (Figura 1) Se realizaron desbridamientos limitados de las necrosis óseas complementados con antibioterapia (amoxicilina-clavulánico, claritromicina) y gel de clorhexidina. La evolución fue favorable en todas las zonas salvo la del molar mandibular, en la que la exposición del hueso perpetuaba el decúbito lingual, requiriendo una segunda ostectomía más agresiva. A pesar de no desaparecer completamente esta exposición se logró un correcto control del dolor de la paciente al desaparecer la lesión lingual. (Figura 2)

## CASO CLINICO 2

Paciente de 49 años de edad, fumadora de 30 cigarrillos/día, diagnosticada previamente de Cáncer de mama (T1 N0 M0) tratado con cirugía, quimioterapia y radioterapia, que ante la evolución metastásica de la enfermedad comenzó tratamiento con zoledronato a dosis de 4 mg e.v.. Fue remitida a nuestra consulta por parte de su estomatólogo al presentar exposición ósea mandibular tras extracciones dentales, junto con molestias periodontales y parestesias en el territorio del nervio dentario inferior izquierdo, sin signos radiográficos que sugirieran un origen metastático de la clínica. (Figura 3) Había sido diagnosticada y tratada como flemón dental presentando mejoría con tratamiento antibiótico sin resolución total del proceso. Se pautaron medidas conservadoras, antibioterapia (amoxicilina-clavulánico) y aplicación tópica de geles de clorhexidina, con mejoría del cuadro.

## CASO CLINICO 3

Paciente de 71 años de edad, diagnosticado de mieloma múltiple (III-A) tratado con quimioterapia, radioterapia y autotransplante de médula ósea. En tratamiento con bisfosfonatos desde hacía tres años, en un primer momento pamidronato a dosis de 90 mg e.v. y posteriormente zoledronato a dosis de 4 mg e.v.. Fue remitido por su odontólogo por exposición ósea tras exodoncias convencionales. Las imágenes de TC mostraban lesiones líticas y el estudio anatomopatológico necrosis ósea y osteítis reactiva. Se optó por una ostectomía amplia y cobertura mucosa, complementada con antibioterapia y colutorios de clorhexidina. Tres semanas tras la intervención se apreciaba de nuevo exposición ósea, que mejoró con la aplicación tópica de gel de clorhexidina.



Fig. 1. Caso 1. Necrosis ósea un mes tras extracción de diente no viable.



Fig. 2. Caso 1. Necrosis ósea tras exodoncia del molar que ocasionaba el decúbito y lesión lingual antes del desbridamiento.



Fig. 3. Caso 2. Osteonecrosis mandibular izquierda cuando la paciente fue remitida.

**DISCUSION**

Pamidronato y zoledronato son análogos sintéticos del pirofosfato endógeno cuya aplicación clínica se basa en una inhibición directa de la función osteoclástica.

El pamidronato disódico-Aredia® y el ácido zoledrónico-Zometa® pertenecen al grupo de los aminobisfosfonatos, bisfosfonatos que contienen nitrógeno, siendo mayor su potencia y más lenta su metabolización en comparación con los sintetizados en un primer momento. Estos bisfosfonatos son pautados cada vez con mayor frecuencia como parte del tratamiento de diversas patologías como son la hipercalcemia asociada al mieloma múltiple o metástasis de carcinomas, la osteoporosis y la enfermedad de Paget. (1,2)

Los mecanismos a través de los cuales disminuyen la resorción ósea y por lo tanto la fragilidad del tejido óseo son varios:

-Tienen un efecto antiapoptótico directo sobre los osteoblastos independientemente de los estímulos proapoptóticos comunes,

tanto in vitro como in vivo.

-Limitan el desarrollo de osteoclastos a partir de células progenitoras así como el reclutamiento de osteoclastos maduros en el tejido óseo.

-Promueven la apoptosis de osteoclastos maduros bloqueando proteínas reguladoras de la vía del mevalonato. (7,8)

-Propiedades antiangiogénicas reduciendo el EGF (factor de crecimiento del endotelio) circulante. (5)

Parte de sus efectos parecen deberse a la función que ejercen a nivel de esta unidad dinámica básica que regula el correcto equilibrio o turn-over entre formación y destrucción ósea, aumentando la proliferación de osteoblastos y reduciendo la vida media, actividad y adhesión a la matriz mineralizada de los osteoclastos. Esta actividad también ha sido estudiada en el área maxilofacial. (9-11)

Mediante los mencionados cambios metabólicos los amino-bisfosfonatos reducen la destrucción ósea, disminuyendo la morbilidad esquelética en pacientes oncológicos con metástasis óseas. Ayudan al control de los dolores óseos, estabilizan e incluso mejoran las lesiones líticas óseas, disminuyen la incidencia de fracturas patológicas, la hipercalcemia maligna y la necesidad de radioterapia paliativa, mejorando notablemente la calidad de vida de los pacientes. Se alarga también el tiempo transcurrido hasta la primera incidencia esquelética y previenen el desarrollo de nuevas lesiones osteolíticas; a más largo plazo también disminuyen la necesidad de intervenciones ortopédicas secundarias a patología esquelética, pero no alargan la supervivencia. (12,13)

Junto a la difusión en el uso del pamidronato y del ac. zoledrónico se están documentando nuevos casos de osteonecrosis, aunque no se establezca en algunas ocasiones relación causal por falta de literatura previa. (14) Los casos que presentamos, a nivel mandibular y maxilar, fueron resistentes al tratamiento médico y quirúrgico. Eran pacientes oncológicos afectos de carcinoma de mama metastásico o mieloma múltiple, que habían seguido tratamiento con dichos fármacos (Pamidronato 90 mg e.v. mensuales, Zoledronato 4 mg e.v. mensuales).

Según R.E. Marx, la incidencia de necrosis ósea avascular inducida por pamidronato y zoledronato está siendo significativa, sobre todo en pautas en las que se han asociado esteroides. El estudio de S.L. Ruggiero y los casos presentados por J.V. Bagan, entre otros, lo confirman. Se objetivan lesiones por exposición de hueso necrótico, más frecuentemente en la región de la línea milohioidea y de la cresta alveolar mandibular. Las imágenes radiológicas y de TAC pueden mantener una estructura normal al mantenerse el mineral óseo, o mostrar cambios inespecíficos o lesiones líticas. Además de los esteroides el riesgo de osteonecrosis por bisfosfonatos parece aumentarse en tratamientos prolongados durante más de un año y sobre todo si se asocian tumores sincrónicos, hipoproteinemias, fallo renal u otros tratamientos quimioterápicos simultáneos. (3-5)

La forma de presentación en los casos tratados por nosotros asemejaba diferentes patologías dentales como odontalgias, abscesos dentales, osteomielitis, etc.... y la extracción de las piezas dentales dolorosas fue en todas las ocasiones el inicio de una nueva exposición ósea, pudiendo ser el propio profesional dental el que agrava un proceso de difícil manejo. (6)

La localización mandibular-maxilar de esta patología en los casos tratados en nuestro servicio y su ausencia en el resto de tejidos óseos apoya la hipótesis de R.E. Marx sobre la determinante influencia de las estructuras dentales. (4)

El tejido óseo expuesto al medio externo a través de las inserciones dentales, exige un correcto metabolismo óseo y aporte sanguíneo; la alteración del normal turn-over al encontrarse inhibida la resorción por osteoclastos y la insuficiencia vascular, podrían superar la capacidad vital del hueso produciéndose la necrosis ósea avascular. (5) Esta osteonecrosis es de difícil manejo, sin claras pautas de actuación hasta el momento. Hemos obtenido buenos resultados en el tratamiento de las lesiones de tamaño medio, pero el de las extensas ha sido meramente paliativo, sin resolución completa. Cada nueva exodoncia puede provocar mayor exposición. Los desbridamientos, y el cierre mediante colgajos sobre tejido óseo del que no hay seguridad de que no se encuentre afectado puede provocar el fracaso de los mismos y recidiva. Alternativas más agresivas y el oxígeno hiperbárico no pueden descartarse como opciones terapéuticas. (3-6,14)

En nuestra experiencia coincidimos con R.E Marx en que el tratamiento antibiótico (penicilinas, eritromicina), junto a los desbridamientos limitados son la mejor opción para paliar, cuando no resolver, este tipo de lesiones. (4,5) Potenciar la higiene oral junto al uso de geles y colutorios con clorhexidina y la limitación de maniobras agresivas como las exodoncias es prioritario, a menos que sean imprescindibles. En caso de precisar una actuación quirúrgica, R.E. Marx recomienda suspender previamente al menos durante dos meses el tratamiento con bisfosfonatos. (3)

Es indiscutible la influencia de otros factores conocidos en la aparición de osteonecrosis maxilar (radioterapia, quimioterapia, corticoides, procesos infecciosos, anemia, o anestésicos locales con vasoconstrictor). (15) De ellos el de mayor relevancia en nuestra práctica clínica sigue siendo la radioterapia, habitualmente como parte del tratamiento en tumores de cabeza y cuello. Nuestro servicio tiene una población de referencia de 560.000 habitantes y comenzó su labor asistencial hace más de 25 años; la incidencia de tumores malignos en la población se aproxima a la media europea. La aparición de tres casos de similares características, sin precedentes en nuestro servicio, sin antecedentes de radioterapia regional y en menos de seis meses, nos inclina a pensar en la aparición de un nuevo factor.

A pesar de que no se ha establecido hasta el momento una relación directa con el uso de bisfosfonatos en esta patología, el tratamiento con pamidronato o ac. zoledrónico asociados o no a otras terapias es común a todos los casos.

Hasta progresar en los conocimientos sobre las causas de esta patología, la mejor opción parece el adecuado control de los pacientes tratados con pamidronato y zoledronato.

## CONCLUSIONES

Pamidronato y zoledronato podrían ser determinantes en pacientes oncológicos de la necrosis ósea mandibular y maxilar.

El desencadenante de la exposición ósea es en la mayor parte de los casos una actuación quirúrgica por parte del cirujano

oral y maxilofacial, estomatólogo u odontólogo.

Es una patología de difícil tratamiento, en pacientes que suelen padecer una calidad de vida previamente limitada.

El tratamiento conservador o mínimamente agresivo parece la conducta más recomendable para el profesional encargado del seguimiento de estos pacientes.

Nuevas investigaciones serán imprescindibles para esclarecer la causa, minimizar la incidencia y protocolizar los tratamientos una vez establecidas las lesiones.

## BIBLIOGRAFIA

- Hillner BE, Ingle JN, Berenson JR, Janjan NA, Albain KS, Lipton A, et al. American Society of Clinical Oncology Guideline on the role of bisphosphonates in breast cancer. *J Clin Oncol* 2000;18:1378-91.
- Plotkin LI, Weinstein RS, Parfitt AM, Roberson PK, Manolagas SC, Bellido T. Prevention of osteocyte and osteoblast apoptosis by bisphosphonates and calcitonin. *J Clin Invest* 1999;104:1373-4.
- Marx RE, Stern D, eds. *Oral and Maxillofacial Pathology. A rationale for diagnosis and treatment.* Quintessence Publishing Co. Illinois; 2003. p. 36-8.
- Marx RE. Pamidronate (Aredia) and Zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: A growing epidemic. *J Oral Maxillofac Surg* 2003;61:1115-7.
- 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.
- Bagan JV, Murillo J, Jiménez Y, Poveda R, Milian MA, Sanchis JM et al. Avascular jaw osteonecrosis in association with cancer chemotherapy: series of 10 cases. *J Oral Pathol Med* 2005;34:120-3.
- Ross JR, Saunders Y, Edmonds PM, Patel S, Broadley KE, Johnston RD. Systematic review of role of bisphosphonates on skeletal morbidity in metastatic cancer. *Br Med J* 2003; 327-469.
- Oades GM, Senaratne SG, Clarke IA, Kirby RS, Colston KW. Nitrogen containing bisphosphonates induce apoptosis and inhibit the mevalonate pathway, impairing ras membrane localization in prostate cancer cells. *J Urol* 2003;170:246-52.
- Fleisch H: Bisphosphonates. Mechanisms of action. *Endocrine Reviews* 1998;19:80-100.
- Reinholz GG, Getz B, Pederson L, Sanders ES, Subramaniam M, Ingle JN et al. Bisphosphonates directly regulate cell proliferation, differentiation and gene expression in human osteoblasts. *Cancer Res* 2000;60:6001-7.
- Altundal H, Guvener O. The effect of alendronate on resorption of the alveolar bone following tooth extraction. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2004;33:286-93.
- Hortobagyi GN, Theriault RL, Porter L, Blainey D, Lipton A, Sinoff C, et al. Efficacy of Pamidronate in reducing skeletal complications in patients with breast cancer and lytic bone metastases. *N Engl J Med* 1996;335:1785-92.
- Gralow JR. Bisphosphonates as adjuvant treatment for breast cancer. *Br Med J* 2002;325:1051-2.
- Wang J, Goodger NM, Pogrel MA. Osteonecrosis of the jaws associated with cancer chemotherapy. *J Oral Maxillofac Surg* 2003;61:1104-7.
- Tarasoff P, Csermak K. Avascular necrosis of the jaws: risk factors in metastatic cancer patients. *J Oral Maxillofac Surg* 2003;61:1238-9.