

Revisión sistemática de tratamiento de osteonecrosis maxilar por bifosfonatos (ONMBPs)

Puche MS*

RESUMEN

Objetivo: evaluar sistemáticamente la literatura en relación con el tratamiento de osteonecrosis de los maxilares por bifosfonatos (ONMBPs).

Materiales y Métodos: se realizó una búsqueda sistemática de la literatura en PUBMED, EBSCO y SCIELO desde el mes de noviembre del 2011 hasta noviembre del 2016 incluyendo el siguiente término de búsqueda: "Management osteonecrosis bisphosphonates". Se aplicaron como filtros de búsqueda: humans, free full text, review. Se excluyeron los artículos que no mencionaban tratamiento de la ONMBP's.

Resultados: se identificaron 554 artículos, de los cuales se analizaron 30 de acuerdo a los criterios de inclusión y exclusión.

Conclusiones: se han encontrado numerosas alternativas para el tratamiento de la ONMBPs, siendo la terapia conservadora la mejor opción en los casos de ONMBPs en estadio 0, 1 y 2 y la terapia quirúrgica en el estadio 3.

PALABRAS CLAVE: osteonecrosis de maxilares, bifosfonatos, tratamiento.

ABSTRACT

Objective: systematically evaluate the literature regarding the treatment of osteonecrosis of the jaws by bisphosphonates (ONMBPs).

Methods: a systematic literature search was conducted in PUBMED, EBSCO and SCIELO from November 2011 to November 2016 including the following search term: "Management osteonecrosis bisphosphonates". They were applied as search filters: humans, free full text, review. The articles that did not mention treatment of the ONMBPs were excluded.

Results: 555 articles were identified, of which 30 were analyzed according to the criteria of inclusion and exclusion.

Conclusions: numerous alternatives have been found for the treatment of ONMBPs, with conservative therapy being the best option in stage 0, 1 and 2 ONMBPs and stage 3 surgical therapy.

KEY WORDS: osteonecrosis of the jaw, bisphosphonates, treatment.

INTRODUCCIÓN

Los bifosfonatos (BP) son fármacos análogos sintéticos del pirofosfato, que regulan el metabolismo óseo del calcio y del fósforo (Ca, P), uniéndose a la hidroxiapatita e inhibiendo su reabsorción por los osteoclastos.

La disminución de los niveles estrogénicos en la menopausia, aumenta el remodelamiento óseo, siendo la resorción mayor que la formación ósea. Este mecanismo lleva a una pérdida progresiva de hueso e induce al desarrollo de

osteopenia/osteoporosis, elevando así el riesgo de fracturas osteoporóticas por fragilidad.

Estas drogas, al reducir el remodelamiento, previenen la pérdida de masa ósea, con la cual reducen el riesgo de fracturas vertebrales, no vertebrales y de cadera, y aumentan la densidad mineral ósea.

La Sociedad Americana de Investigación Ósea y Mineral (ASBMR) define la osteonecrosis de los maxilares asociada a bifosfonatos (ONMBPs) como un área de hueso expuesto en la región maxilofacial dentro de las 8 semanas, un paciente en tratamiento con bifosfonatos y que no ha recibido radioterapia en la región cráneo facial¹.

La ONMBPs es un efecto secundario grave del uso de bifosfonatos en pacientes con osteoporosis, enfermedad de Paget, hipercalcemia maligna, enfermedad ósea metastásica y mieloma múltiple, aunque recientemente esta complicación también ha sido reportada en pacientes que consumen otros medicamentos, tales como denosumab y bevacizumab. Se observa mayor incidencia de ONMBPs en pacientes oncológicos tratados con dosis altas de bifos-

*Odontóloga. Residente de 1er año. Residencia en Odontología Preventiva y Social, Centro Odontológico OSEP (Obra Social de los Empleados Públicos). Mendoza, Argentina.

Correspondencia:

Puche Maria Sol. Mendoza, Argentina.

Correo electrónico: mariasolpuche@gmail.com

Agradecimientos: Od. Aguado, Cecilia, Od. Solé, Verónica, Od. Sansone, Fabio.

fonatos intravenosos, que en pacientes con osteoporosis tratados con bifosfonatos vía oral.

En el año 2014 la AAOMS (American Association of Oral Maxilofacial Surgery) modificó la nomenclatura de "BRONJ" (bisphosphonates related osteonecrosis of the jaw) por "MRONJ" (medication-related osteonecrosis of the jaw), debido a la existencia de otras drogas como el denosumab (anticuerpo monoclonal) que podrían causar ONMBPs con la misma incidencia, tanto en tratamientos por osteoporosis como por tratamientos oncológicos. Sin embargo no existen estudios prospectivos odontológicos que indiquen expresamente la incidencia de "MROJ" en pacientes que sólo hayan sido tratados con anticuerpos monoclonales².

En un principio la ONMBPs se clasificaba en 4 estadios: en riesgo, estadio 1, estadio 2 y estadio 3. En el año 2009, la AAOMS añadió un estadio más, etapa 0, para incluir a los pacientes con síntomas inespecíficos o anomalías clínicas y radiográficas que podrían deberse a la exposición a un agente antirresortivo. En ese momento, se desconocía el riesgo de que un paciente con enfermedad en estadio 0 progresara hasta una etapa más avanzada de la enfermedad. Desde entonces, varios estudios de casos han demostrado que hasta el 50% de los pacientes con estadio 0 han progresado a la etapa 1, 2 o 3. Por lo tanto, la etapa 0 parece ser una categoría de enfermedad válida que captura pacientes con enfermedad prodrómica (variante no expuesta)².

En el cuadro 1 se describe los distintos estadios de la ONMBPs según la AAOMS².

En función de esta clasificación se determina la terapéutica a emplear.

No se han encontrado protocolos de tratamiento universalmente aceptados para la ONMBPs. Hay un enfoque generalmente aceptado de paliación de síntomas y control de la infección asociada. Las estrategias de tratamiento varían de terapia no quirúrgica conservadora a la intervención quirúrgica temprana. La extensión de la cirugía también varía y depende de la etapa de la enfermedad¹.

Otros factores importantes a considerar en este grupo de pacientes son el pronóstico y la esperanza de vida, calidad de vida y la capacidad de un individuo para hacer frente a su lesión. Una lesión de tamaño similar puede ser asintomática en un paciente, pero plantea dificultades considerables en otro¹.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó una búsqueda sistemática de la literatura de las bases bibliográficas electrónicas en PUBMED, EBSCO, SCIELO.

El término de búsqueda empleado fue el siguiente: "Management osteonecrosis bisphosphonates" desde noviembre del 2011 hasta noviembre del 2016, basado en

la metodología PRISMA. En PUBMED se encontraron 510 artículos, en EBSCO se encontraron 44 artículos y en SCIELO solo se encontró un artículo

Los criterios de selección aplicados fueron: humans, free full text, review.

Se analizaron aquellos artículos que mencionaran tratamiento de la ONMBPs en ambos sexos.

Se excluyeron reportes de casos y todo artículo que no mencionara tratamiento de la ONMBPs.

RESULTADOS

La búsqueda arrojó 21 estudios en PUBMED, 8 artículos en EBSCO y uno SCIELO.

DISCUSIÓN

El tratamiento para pacientes con ONMBPs tiene como objetivos: eliminar el dolor, controlar la infección de los tejidos blandos y duros y minimizar la progresión o aparición de necrosis ósea. Los pacientes con ONMBPs establecida deben evitar los procedimientos quirúrgicos dentoalveolar electivos, ya que estos sitios quirúrgicos pueden resultar en áreas adicionales de hueso necrótico expuesto².

El tratamiento no siempre conduce a la resolución completa de las lesiones, pero si puede proporcionar en el paciente alivio sintomático a largo plazo¹.

De acuerdo a la bibliografía seleccionada y a los criterios de búsqueda, el *tratamiento conservador* sería el indicado.

Tratamiento conservador

Antisépticos

Antiseptia de la lesión mediante buches o irrigaciones (en el caso que existiera fístula mucosa) periódicamente con clorhexidina 0.12%, yodo povidona 10% y rifamicina 0,05% alternando los mismos mensualmente con el fin de provocar el reflujo del contenido inflamatorio de las lesiones correspondiente a ONMBPs.

Analgésicos

En caso de sintomatología dolorosa se deberá utilizar tratamiento analgésico, de preferencia AINES (Ibuprofeno, Naproxeno, Flurbiprofeno, Diclofenac, etc).

Antibióticos

Los microorganismos que se encuentran con mayor frecuencia en los huesos expuestos son: *Actinomyces*, *Veillonellas*, *Eikenella*, *Moraxella*, *Fusobacterium*, *Bacillus*, *Staphylococcus*, *Streptococcus*, y *Selenomonas*. Todos ellos son sensibles a la penicilina, que es, por lo tanto, el fármaco de elección para el tratamiento no quirúrgico de BRONJ³.

Los antibióticos se suministrarán sólo en caso de reagudización de la lesión, y se recomiendan amoxicilina 500 mg con ácido clavulánico 125 mg (cada 8 horas durante 7 días) o metronidazol 500 mg (cada 8-12 horas durante 7 días) o ciprofloxacina 500 mg (cada 12 horas durante 7 días)⁴.

El tratamiento conservador está indicado y debe continuarse siempre y cuando no se produzca:

| CUADRO I | | |
|--------------------------------------|--|---|
| ESTADIOS DE LA ONMBPS SEGÚN LA AAOMS | | |
| En riesgo | No hay hueso necrótico aparente. Pacientes asintomáticos que han sido tratados con bifosfonatos intravenosos (IV) o terapia antirresortiva o antiangiogénica oral. | |
| Etapa 0 | <p>Sin evidencia clínica de hueso necrótico, con presencia de síntomas no específicos o con algunos hallazgos clínicos y radiográficos.</p> <p>Síntomas</p> <ul style="list-style-type: none"> • Odontalgia no explicada por una causa odontogénica. • Dolor en la mandíbula, que puede irradiarse a la región de la articulación temporomandibular. • Dolor en los senos, que puede estar asociado con inflamación y engrosamiento de la pared del seno maxilar. • Función neurosensorial alterada. <p>Hallazgos Clínicos</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aflojamiento de los dientes no explicado por enfermedad periodontal crónica. • Fístula periapical o periodontal que no está asociada con necrosis pulpar (caries, trauma o restauraciones). <p>Hallazgos Radiográficos</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pérdida o reabsorción ósea alveolar no atribuible a enfermedad periodontal crónica. • Cambios en el hueso trabecular de densidad patrón y sin formación de hueso nuevo en las tomas de extracción. • Regiones de osteosclerosis con hueso alveolar o hueso basilar circundante. • Espesamiento u oscurecimiento del ligamento periodontal (engrosamiento de la lámina dura, esclerosis y disminución del espacio del ligamento periodontal). <p>Estos hallazgos no específicos, que caracterizan a esta variante no expuesta de ONMBPs, pueden ocurrir en pacientes con antecedentes de enfermedad en estadio 1, 2 o 3 que han cicatrizado y no tienen evidencia clínica de hueso expuesto.</p> | |
| | Etapa 1 | Hueso expuesto y necrótico o una fístula que proviene del hueso en pacientes que son asintomáticos y no tienen evidencia de infección. Estos pacientes también pueden presentar los hallazgos radiográficos mencionados para la etapa 0, localizados en la región del hueso alveolar. |
| | Etapa 2 | Hueso expuesto y necrótico o una fístula que proviene del hueso, con evidencia de infección. Estos pacientes son típicamente sintomáticos y pueden presentar los hallazgos radiográficos mencionados para la etapa 0, en la región del hueso alveolar. |
| | Etapa 3 | <p>Hueso expuesto y necrótico o fístulas que provienen del hueso, con evidencia de infección y por lo menos 1 de los signos.</p> <p>Signos</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hueso necrótico expuesto se extiende más allá de la región del hueso alveolar. • Fractura patológica. • Fístula extraoral. • Comunicación nasal oral o antral oral. • Osteólisis que se extiende hasta el borde inferior de la mandíbula o suelo sinusal. |

- 1- Progresión de la enfermedad.
- 2- Dolor que no está siendo controlado por medios conservadores.
- 3- Paciente oncológico con ONMBPs que ha tenido tratamiento discontinuado con bifosfonatos¹.

El problema principal de la terapia antibacteriana local o sistémica es la falta de resultados clínicos que producen mejoría del absceso, el dolor y la hinchazón, que generalmente son seguidos por una recaída de la infección y los síntomas después de un promedio de tres semanas. Otro

aspecto es que estos pacientes son usualmente ancianos y están bajo quimioterapia, están debilitados por neoplasias malignas y, por lo tanto, no son capaces de soportar los efectos secundarios de los programas antibióticos prolongados (a veces permanentes). Además, la evolución de la enfermedad y la incontrolable transición de la etapa I a las etapas avanzadas de ONMBPs son muy probables. En resumen, en ausencia de lesiones debilitantes ONMBPs, la terapia conservadora con una higiene bucal óptima, enjuagues antimicrobianos, analgésicos y antibióticos sistémicos se aconseja para el dolor o infección¹.

| CUADRO II | | |
|---|--|---|
| TRATAMIENTO CONSERVADOR | | |
| <p>Antisépticos</p> <ul style="list-style-type: none"> • Buches o irrigaciones (en el caso que existiera fístula mucosa) periódicamente con: • Clorhexidina 0.12%, • Yodo povidona 10% • Rifamicina 0,05% • Alternando los mismos mensualmente con el fin de provocar el reflujo del contenido inflamatorio de las lesiones correspondiente a ONMBPs. | <p>Analgésicos</p> <ul style="list-style-type: none"> • AINES (Ibuprofeno, Naproxeno, Flurbiprofeno, Diclofenac, etc). | <p>Antibióticos</p> <ul style="list-style-type: none"> • Amoxicilina 500 mg con ácido clavulánico 125 mg. • Metronidazol 500 mg. • Ciprofloxacina 500 mg. |

Cuadro II: alternativas de tratamiento conservador para ONMBPs

Tratamiento quirúrgico

Puesto que los BP afectan los maxilares en su totalidad, el trauma quirúrgico al hueso podría conducir a la progresión de la osteonecrosis. Por otra parte, la visualización de los márgenes (óseos vitales) durante la cirugía es difícil. Por lo tanto, los resultados no son fácilmente previsible⁵. Se debería limitar esta alternativa terapéutica a los casos de pacientes que no responden a terapia médica no invasiva o terapia adyuvante, terapia de ozono (OT), terapia de oxígeno hiperbárico (HBO) y terapia láser de bajo nivel (LLLT). Este tratamiento es rápido, poco invasivo y puede realizarse bajo analgesia local en régimen de cirugía diaria⁶. El cierre de los tejidos debe ser libre de tensión sin bordes afilados subyacentes de los huesos que podrían conducir a la ruptura de la mucosa¹.

La AAOMS ofrece una postura quirúrgica en el caso de pacientes en estadio 3, proponiendo diferentes intervenciones: resección y colocación de fijación rígida; resección con colocación demorada de fijación rígida; resección con o sin fijación rígida con reemplazo de tejidos blandos mediante colgajos; resección y reemplazo de tejidos necróticos con colgajos de tejido blando².

Además de la terapia médica, los procedimientos quirúrgicos menores se realizan a menudo. Estos incluyen secuestrotomía de fragmentos óseos móviles, regularización de bordes óseos prominentes y desbridamiento menor con cierre de tejido blando.

El abordaje quirúrgico agresivo con resección ósea amplia es controvertido⁵.

Otras alternativas

La terapia de ozono (OT) y la terapia de oxígeno hiperbárico (HBO) pueden estimular la proliferación celular y la curación de tejidos blandos que reducen el dolor. Las

aplicaciones láser a baja intensidad (terapia láser de bajo nivel) (LLLT) han sido reportadas en la literatura para el tratamiento de ONMBPs. Los efectos bioestimulantes del láser mejoran el proceso reparador, aumentan la matriz inorgánica del hueso y el índice mitótico de los osteoblastos y estimulan el crecimiento linfático y capilar de la sangre. OT, HBO y LLLT se recomiendan en general, además de la terapia médica o quirúrgica: buenos resultados clínicos están probablemente asociados con una mejora de los tratamientos tradicionales por estas terapias adjuntas⁶.

Según algunos autores la utilización de Cámara Hiperbárica (HBO2)⁷, ozono-terapia o plasma rico en plaquetas (PRP)⁸ no aportaría ningún beneficio a la atención de pacientes con ONMBPs.

Otras modalidades terapéuticas de ONMBPs se han presentado en la literatura. Estos incluyen el péptido de la hormona paratiroidea recombinante humana conocida como teriparatida. Algunos casos de resolución de ONMBPs después de la administración de teriparatida para el tratamiento de la osteoporosis han sido reportados. En estos pacientes, BP fueron cambiados a teriparatida debido al desarrollo de ONMBPs. Un pequeño estudio reciente documentó la resolución de ONMBPs, cuando el tratamiento con teriparatida se instituyó específicamente para estudiar su efecto sobre ONMBPs⁵.

La suspensión temporal de BP no ofrece ningún beneficio a corto plazo, mientras que la discontinuación a largo plazo puede ser beneficiosa en estabilizar los sitios de ONMBPs y reducir los síntomas clínicos⁶.

No es aconsejable la realización de biopsias (excepto en pacientes oncológicos con motivo de realizar diagnóstico diferencial con hipercalcemias malignas) debido a que la ONMBPs es considerada una necrosis aséptica, es por eso que exfoliado el secuestro, la muestra se estudiaría por desmineralización hallando patrones histológicos propios de ONMBPs: "hueso laminar y trabecular delgado con signos de remodelación de aspecto pagetoide conformando

compartimientos similares a mosaicos que luego de exponerse al medio bucal se sobre contaminarían con la flora patogénica⁹⁹.

CONCLUSIONES

La terapéutica a emplear depende del estadio de ONMBPs que este cursando el paciente:

En riesgo: Pacientes asintomáticos que han sido tratados con bifosfonatos intravenosos (IV) o terapia antirresortiva o antiangiogénica oral. No hay hueso necrótico aparente. No se recomienda ningún tratamiento, sólo información del paciente sobre el riesgo de desarrollar osteonecrosis y los signos y síntomas clínicos de esta enfermedad.

Etapas 0: Sin evidencia clínica de hueso necrótico, con presencia de síntomas no específico con algunos hallazgos clínicos y radiográficos.

- Tratamiento sintomático, incluyendo analgésicos para el dolor crónico y antibióticos para el control de la infección, cuando se indique.
- Control y manejo conservador de algunos factores locales como caries y periodontitis.
- Información y educación de los pacientes.
- Vigilancia para evitar la progresión a una etapa más avanzada de la enfermedad.

Etapas 1: Hueso expuesto y necrótico o una fístula que proviene del hueso en pacientes que son asintomáticos y no tienen evidencia de infección.

- Se recomiendan enjuagues bucales antimicrobianos (clorhexidina 0,12%), seguimiento clínico frecuente y educación del paciente. No se indica ningún tratamiento quirúrgico.

Estadio 2: Hueso expuesto y necrótico o una fístula que sonda al hueso con evidencia de infección. Estos pacientes son típicamente sintomáticos y pueden presentar hallazgos radiográficos.

- Enjuagues antimicrobianos orales en combinación con terapia antibiótica.
- La mayoría de los microbios aislados han sido sensibles al grupo de penicilina de los antibióticos. Quinolonas, metronidazol, clindamicina, doxiciclina y eritromicina se han utilizado con éxito en aquellos pacientes que son alérgicos a la penicilina.
- Los cultivos microbianos también deben ser analizados y el régimen de antibióticos debe ser ajustado en consecuencia.

La formación de biofilm en la superficie del hueso expuesto ha sido reportada en varios informes y puede ser responsable del fracaso de las terapias antibióticas sistémicas que se describen en algunos casos refractarios. En tales casos, la terapia quirúrgica dirigida a reducir el volu-

men de hueso necrótico colonizado puede servir como un complemento beneficioso para la terapia con antibióticos. Se recomienda el tratamiento sintomático con enjuagues bucales antibacterianos, analgésicos para el control del dolor y antibióticos para el control de la infección y debridamiento superficial para el alivio de la irritación de tejidos blandos y para el control de infecciones.

Etapas 3 - Dolor y evidencia clínica de infección en pacientes con hueso expuesto y necrótico o una fístula que proviene del hueso y uno o más de los siguientes signos: hueso necrótico expuesto más allá de la región del hueso alveolar, resultando en fractura patológica, osteólisis amplia que se extiende hasta el borde inferior de la mandíbula o el suelo del seno maxilar, la fístula extraoral, la comunicación oral antral u oral nasal.

- Debridamiento, incluyendo la resección, en combinación con terapia antibiótica, que puede ofrecer paliación a largo plazo con resolución de infección aguda y dolor.
- Pueden requerir resección y reconstrucción inmediata con una placa de reconstrucción o un obturador.
- Independientemente de la etapa de la enfermedad, se debe retirar el secuestro óseo móvil para facilitar la cicatrización de los tejidos blandos.
- La extracción de los dientes sintomáticos dentro del hueso necrótico expuesto, debe ser considerada porque es improbable que la extracción exacerbe el proceso necrótico establecido.
- Se indica un análisis histológico exhaustivo de todas las muestras de hueso reseca (especialmente en pacientes con antecedentes de enfermedad maligna), ya que se ha informado de cáncer metastásico en dichos especímenes².

BIBLIOGRAFÍA

1. Khan AA, Morrison A, Hanley DA, Felsenberg D, McCauley LK, O’Ryan F; Diagnosis and management of osteonecrosis of the jaw : a systematic review and international consensus. International Task Force on Osteonecrosis of the Jaw. *J Bone Miner Res.* 2015 Jan.
2. Salvatore L. Ruggiero, DMD, MD,* Thomas B. Dodson, DMD, MPH,y John Fantasia, DDS,z Reginald Goodday, DDS, MSc,x Tara Aghaloo, DDS, MD, PhD,k Bhoomi Mehrotra, MD,and Felice O’Ryan. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons Position Paper on Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw-2014 Update. *J Oral Maxillofac Surg* 72:1938-1956, 2014.
3. Mariana Aparecida Brozoskil; Andreia Aparecida TrainaII; Maria Cristina Zindel DeboniIII; Márcia Martins MarquesIV; Maria da Graça Naclério-Ho-memII. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw- Review article. *Rev. Bras. Reumatol.* vol.52 no.2 São Paulo mar./abr. 2011.
4. S, Sedghizadeh P, Kumar Gorur A, Schaudinn C, Shuler C, Costerton W. Identification of Microbial Biofilms in Osteonecrosis of the Jaws Secondary to Bisphosphonate Therapy. *J Oral Maxillofac Surg.* 66: 767-775; 2008.
5. Zuzana Janovská. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. A s e-ve-re side effect of bisphosphonate therapy- Review article. *Acta Médica* 3 2012 2647.indd.
6. Paolo Vescovi, Elisabetta Merigo, Marco Meleti, Maddalena Manfredi,

Carlo Fornaini, Samir Nammour, Giovanni Mergoni, Amin Sarraj, and Jose V. Bagan. Conservative Surgical Management of Stage I Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw. Hindawi Publishing Corporation *International Journal of Dentistry* Volume 2014, Article ID 107690, 8 pages.

7. Freiburger J, Feldmeier J. Evidence Supporting the Use of Hyperbaric Oxygen in the Treatment of Osteonecrosis of the Jaw. *J. Oral Maxillofac. Surg*; 2010, 68: 1903-1906.

8. Del Fabro M, Galesio G, Mozzati M. Autologous platelet concentrates for bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw treatment and prevention. A systematic review of the literature. *European Journal of Cancer* 2015, 51: 62-74.

9. Paparella ML, Brandizzi D, Santini-Araujo E, Cabrini RL. Osteonecrosis of the Jaw associated with Bisphosphonates. A Histopathological Study of 24 Cases. *JSM Dent* 2014, 2(3): 1037.