

TERAPÉUTICA OSTEOPORÓTICA Y BIFOSFONATOS: ¿EXISTE RELACIÓN ALGUNA?

OD. PICARDO, SILVANA NOEMÍ* / DR. PROF. REY, EDUARDO**

*Ayudante de primera Cátedra Cirugía y Traumatología Bucomáxilofacial II FOUBA. Tesista Doctoral: "Osteonecrosis maxilar en pacientes tratados en forma crónica con bifosfonatos derivados a la Cátedra de Cirugía y Traumatología Buco-Máxilo-Facial II Facultad de Odontología UBA: Incidencia y características asociadas" RES 399

** Profesor Titular de las Cátedras de Cirugía y Traumatología Bucomáxilofacial I y II FOUBA. Jefe del Servicio de Odontología de la Academia Nacional de Medicina. Secretario de Relaciones Internacionales e Interinstitucionales FOUBA.

RESUMEN

Los bifosfonatos presentan una acción terapéutica favorable en el tejido óseo de aquellos pacientes que presentan como causa etiológica: osteoporosis.

El presente artículo pretende relacionar tratamiento crónico con bifosfonatos nitrogenados y osteoporosis, . Para lo cual, la AAOMS define el concepto de Osteonecrosis Maxilar (ONM) asociada a tratamiento crónico con bifosfonatos como: "Área ósea necrótica expuesta al medio bucal con más de ocho semanas de permanencia, en presencia de tratamiento crónico con bifosfonatos en ausencia de radioterapia en cabeza y cuello".

PALABRAS CLAVE: Bifosfonatos – Hueso – ONM – Osteoporosis – Necrosis – Tratamiento - Área Máxilo-Facial.

ABSTRACT

The Bisphosphonates make the correct therapeutic action in bone tissue when patients are affected with a pathologic cause: Osteoporosis.

This article is supposed to communicate the interaction between nitrogen bisphosphonates and osteoporosis. For that reason, AAOMS describes Osteonecrosis of the Jaw (ONJ) as: "Exposed, necrotic bone in the maxillofacial region that has persisted for more than eight weeks with current or pervious treatment with bisphosphonates and had no history of radiation to the jaw"

KEYWORDS: Bisphosphonates – Bone – ONJ – Osteoporosis – Necrosis – Treatment - Maxillofacial Area.

INTRODUCCIÓN

Los Bifosfonatos son compuestos sintéticos anticatabólicos, utilizados por la Medicina hace más de tres décadas para el tratamiento de desórdenes esqueléticos: Osteoporosis, Enfermedad de Paget, Hipercalcemia asociada a Mieloma Múltiple y metástasis óseas (propias de cáncer de mama, próstata, ovario, pulmón, riñón, etc.), Osteogénesis Imperfecta y Displasia Fibrosa (1), (2), (3), (4), (5).

Existe un delicado equilibrio biológico entre osteoclastos, osteoblastos y osteocitos . En presencia de bifosfonatos, tanto nitrogenados como no-nitrogenados, se altera dicho equilibrio(6).

Utilizando la afinidad que el bifosfonato tiene por io-

nes divalentes como el Ca^{+2} , al ser endocitado por el osteoclasto, y una vez que la droga se encuentra en el interior del mismo, los bifosfonatos no nitrogenados inactivan la hidrolización del ADP en osteoclastos. Esto provoca toxicidad celular y consecuente apoptosis. (6), (7), (8).

Los Bifosfonatos nitrogenados, aparte de actuar como análogo de tóxicos de ATP, se comportan como diana molecular de FPP-sintetasa . Esto implica la inhibición de la síntesis de colesterol y la inhibición de la vía mevalonato impidiendo la síntesis de farnesil-pirofosfato y generil-generil difosfato. Consecuentemente esta acción impide la síntesis de isoprostenoides, esenciales para la modificación traslacional de

GTP, inhibiendo la bomba de GTPasa y las resultantes Proteína G, Ras, Rho, Rac. Esto afecta la organización del citoesqueleto, tráfico de vesículas como transporte intracelular, la formación del borde en cepillo osteoclástico y la proliferación celular con la resultante apoptosis del osteoclasto (9).

Una teoría posiblemente lógica que explicita el desarrollo de osteonecrosis correspondería a la suspensión de la angiogénesis ya que los bifosfonatos inhibirían el factor de crecimiento angiogénico (VEGF) (10).

La FDA (Federal Drug Association) asiente que los bifosfonatos corresponden ser drogas seguras y que el 93% de las ONM están asociadas actualmente a terapéuticas que se administran a altas dosis y por vía endovenosa. Pero es necesario conocer que el 7% restante corresponden a terapéuticas que se administran por vía oral (11).

El aumento de reabsorción ósea observada en la osteoporosis corresponde a la afectación de la función osteoclástica, ya que existe una franca disminución de RANK (Receptor de Activación Nuclear Kappa β) y OPG (Osteoprotegerina). La estrategia del tratamiento de osteoporosis con bifosfonatos inhibe la reabsorción trabecular por parte de los osteoclastos (12). Por ende, reducen la posibilidad de producir fracturas vertebrales en un 70% y las fracturas de cadera en un 41%. Estas drogas afectan la expresión del RANKL (Receptor de Activación Nuclear Kappa β ligando), que corresponde a un factor de diferenciación osteoblástico y que es secretado por dichas células siendo responsable de la inducción a la reabsorción por parte de osteoclastos al unirse con RANK, que se halla expresado en la membrana de dicho macrófago. Por eso: la disminución de RANKL es importante en la terapéutica de la osteoporosis. (13)

CASO CLÍNICO

En Agosto de 2011 se presenta a la consulta una paciente de sexo femenino de 69 años de edad, desdentada parcial. Posee una lesión supurante y dolorosa de naturaleza crónica con tejido óseo expuesto al medio bucal, correspondiente a postoperatorio quirúrgico de exodoncias de piezas 23, 22, 21, 11, 12, 13 realizada en Enero de 2011 y una exposición ósea de tipo espontánea correspondiente al sector 1 y 2 (zona de premaxila) (Foto 1).

Se solicitó una Tomografía Axial Computada (TAC) cortes axiales y coronales de macizo cráneo-facial. En la misma se describen áreas radio-lúcidas exten-



FOTO 1

sas de naturaleza algodonosa, secuestros no adheridos al hueso no afectado en maxilar superior -zona incisivos bilateral sector 1-2- y con pérdida de sustancia donde está afectada la fosa nasal con la consecuente comunicación. (Foto 2, 3).

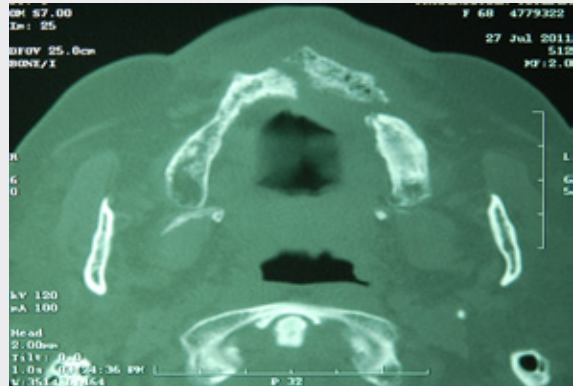


FOTO 2



FOTO 3

Respecto a su historia médico-clínica la paciente presenta diagnóstico de Osteoporosis, por lo cual consumió Alendronato 70 mg. semanal durante 48 meses y citrato de calcio + vitamina D3 1500 mg. relatando antecedentes de fractura de cadera en el año 2009.

Se realizaron lavajes antisépticos con yodo povidona al 10% a presión positiva con jeringa tipo luer dos veces por semana. Se indicaron buches diarios con clorhexidina 0,12 % en forma ambulatoria. Se prescribió Amoxicilina 500 mg. + Ac. Clavulánico 125 mg. solo en el inicio del tratamiento debido al cuadro inflamatorio sistémico agudo remitiendo el cuadro.

Transcurridos diez meses la paciente expulsó en forma espontánea el fragmento óseo expuesto al medio bucal (sector 4). Habiendo comunicación con el medio bucal mediante fístula con fosa nasal, se produjo rápidamente su cierre. (Foto 4).



FOTO 4

DISCUSIÓN

Hasta el momento no existe tratamiento efectivo ante la ONM asociado a bifosfonatos. Por eso las terapéuticas preventivas son extremadamente importantes de llevar a cabo. (14), (15).

Algunos médicos aconsejan a “Drug Holiday” (vacaciones terapéuticas de bifosfonatos) (16), (17). Otros autores no acuerdan con dicha moción sosteniendo que la acumulación intraósea es causa primaria para no aconsejar la suspensión del tratamiento ya que dicha concentración perduraría en el tiempo (concentración y tiempo dependiente del bifosfonato prescrito) (18), (19).

Tampoco existe consenso acerca de cuál es el manejo terapéutico de los pacientes que padecen osteonecrosis asociada a un tratamiento crónico con bifosfonatos.

El Task force ASMBR of ONJ en el 2007 propone un

tratamiento conservador y la AAOMS en el año 2009 adiciona la utilización de lavajes antisépticos, la remoción de porciones óseas necróticas, etc. dependiendo del estadio en el cual se encuentre la patología del paciente (20).

Existen postulados de algunos autores que preconizan la utilización de Cámara Hiperbárica (HBO₂) porque ofrece el tratamiento efectivo para la osteoradionecrosis ya que establece un gradiente de oxígeno propio para la terapéutica dispuesta.

Otros autores proponen que no ha resultado ser una terapéutica coadyuvante conveniente que haya brindado algún beneficio terapéutico y proponen la utilización de ozono-terapia y el PRP (plasma rico en plaquetas) (21).

Marx ofrece una postura más resectiva, dividiendo en cuatro tipos terapéuticos propuestos, dependiendo de los cuatro estadios que propone la AAOMS (3):

- 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 blando. (22).

El Canadian Consensus Practice Guidelines for Bisphosphonate Associated Osteonecrosis of the Jaw propuso en el año 2008 recomendaciones de atención odontológica pre, post y durante el tratamiento con bifosfonatos la cual debería llevarse a cabo para una correcta atención clínica. (23).

PROTOCOLO DE ATENCIÓN RESPECTO A TRATAMIENTO CON BIFOSFONATOS

Recomendaciones antes de iniciar terapia con bifosfonatos

1. Consulta odontológica.
2. Intercomunicación Médico-Odontólogo.
3. Exámen clínico y Rx. (periapical + panorámica).
4. Tratamiento dental: eliminar focos infecciosos para prevenir futuras intervenciones quirúrgicas.
5. No considerar la posibilidad futura de colocar implantes.
6. Remoción de torus mandibular o palatino con mucosa adelgazada.

7. Se recomienda profilaxis ATB para cualquier procedimiento invasivo.
8. No es necesario demorar terapia si hay que hacer tratamiento no invasivo; de ser invasivo, esperar un mes post-cirugía para iniciar tratamiento.
9. Una vez iniciado el tratamiento, realizar controles odontológicos periódicos.

Recomendaciones odontológicas a considerar durante la terapia con bifosfonatos

1. Exhaustivo examen odontológico.
2. Examen radiológico: osteólisis, osteoesclerosis, pérdida de inserción, lesión de furcación.
3. Evitar exodoncias.
4. Movilidad de grado 1 y 2: ferulizar
5. Movilidad de grado 3 con o sin absceso: exodoncia + ATB terapia.
6. Evaluar zonas de posible presión o fricción protética: aliviar.

Tratamiento del paciente con osteonecrosis de los maxilares

1. Informar al paciente.
2. Tratamiento combinado médico-odontológico.
3. Realizar toma biopsica (solo en pacientes oncológicos).
4. Eliminar o controlar el dolor y prevenir la progresión de hueso expuesto.
5. Control infección: Irrigaciones y buches con clorhexidina 0.12% y ATB terapia de ser en caso de reagudización con manifestación sistémica.
6. No se recomienda cirugía para no extender el área ósea expuesta y, a su vez, debilitar el hueso maxilar.

BIBLIOGRAFÍA:

- 1- Dimitrikopoulos, C, Magopoulos, D, Karakasis: Bisphosphonate-induced avascular osteonecrosis of the jaws: a clinical report of 11 cases. Int. J. Oral Maxillofac. Surg. 2006; 35:588-593.
- 2- Aliya A. Khan, George K. B. Sándor, Edward Dore, Archibald D. Morrison, Mazen Alsahli, Faizan Amin, Edmund Peters, David A. Hanley, Sultan R. Chaudry, David W. Depster, Francis H., Glorieux, Alan J. Nevielle, Reena M. Talxar, Cameron M. Clockie, Majd al Mardini, Terri Paul, Sundeep Khosla, Robert G. Josse, Susan Sutherland, David K. Lam, Robert P. Carmichael, Nick Blanas, David Kendler, Steven Petak, Louis Georges ST-Marie, Jacques Brown, A. Wayne Evans, Loena Rios, Juliet E. Compston. Canadian Consensus Practice Guidelines for Bisphosphonate Associated Osteonecrosis of the Jaw. First Release June 1 2008; J. Rheumatol 2008; 35:1391-7.
- 3- Ruggiero SL, Dodson TB, Assael LA, Landesberg R, Marx RE, Mehrotra B; American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws--2009 update. J Oral Maxillofac Surg. 2009 May;67(5 Suppl):2-12.
- 4- Tajana I. Jung, Falk Hoffman, Gerd Gleske. Disease-specific risk for an osteonecrosis of the jaw under bisphosphonate therapy. J. Cancer Res. Clin Oncol (2010) 136: 363-370.
- 5- Gueiros LA, Lopes MA, Leão JC. Paget's disease and bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws. J Oral Maxillofac Surg. 2008 Jun;66(6):1319.
- 6- John B. Nase, Jon B. Suzuki. Osteonecrosis of the jaw and oral bisphosphonate treatment. J Am Dent Assoc. 2006 Aug;137(8):1115-9; quiz 1169-70.
- 7- Robert E. Marx. Oral and Intravenous Bisphosphonate-Induced Osteonecrosis of the Jaws, History, Etiology, Prevention and Treatment. Quintessence Publishing Co, Inc 2007. Canada.
- 8- Cameron Y. S. Lee, Jon B. Suzuki. CTX Biochemical Marker of Bone Metabolism. Is it a Reliable Predictor of Bisphosphonate-Associated osteonecrosis of the Jaws After Surgery? Part I: biological Concepts With a Review of the Literature. Implant Dent 2009; 18:492-500.
- 9- Sook- Bin Woo, Jonh W. Hellstein, Jhon R. Kalmar. Systematic Review: Bisphosphonates and osteonecrosis of the Jaws. Ann. Intern. Med. 2006; 144:753-761.
- 10- Honorary Director, Second Division of Endocrinology, Alexandra Hospital, Athens Greece. Bisphosphonate-associated adverse events. Hormones 2009, 8 (2): 96-110.
- 11- S. Rayman, K. Almas, E. Dincer. Bisphosphonate-related jaw necrosis: A team approach management and prevention. Int. J. Dental Hygiene 7, 2009; 90-95.
- 12- Pampu AA, Dolanmaz D, Tüz HH, Avunduk MC, Ki ni ci RS. Histomorphometric evaluation of the effects of zoledronic acid on mandibular distraction osteogenesis in rabbits. J Oral Maxillofac Surg. 2008 May;66(5):905-10.

- 13- Aragon-Ching JB, Ning YM, Chen CC, Latham L, Guadagnini JP, Gulley JL, Arlen PM, Wright JJ, Parnes H, Figg WD, Dahut WL. Higher incidence of Osteonecrosis of the Jaw (ONJ) in patients with metastatic castration resistant prostate cancer treated with anti-angiogenic agents. *Cancer Invest.* 2009 Feb;27(2):221-6.
- 14- Vandana Kumar, Barry Pass, Steven A. Guttenberg DDS, MD, John Ludlow, Robert W. Emery, Donald A. Tyndall, Ricordo J. Padilla. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws *J. Am Dent Assoc*, Vol 138, N°5 602-609.
- 15- Tim Van den Wyngaert, Manon T Huizing, Eric Fossion, Jan B. Vermorcken Scintigraphic evaluation of mandibular bone turnover in patients with solid tumors receiving zoledronic acid. *Oral Oncology* 46 (2010) 214-218.
- 16- J. W. ong, W. Nam, L-H. Cha, S-W. Chung, H. S. Choi- K. M. Kim, K. J. Kim, Y. Rhee, S. K. Lim. Oral bisphosphonates-related osteonecrosis of the jaw: the first report in Asia. *Osteoporosis Int* (2010) 221: 847-853.
- 17- Robert Jonh W, Knight, Chaithan Reddy, Michael A. Rtshiladze, Gregory Lvoff, David Sherring, Damian Marucci. Bisphosphonate-Relate Osteonecrosis of the Jaw: Tip of Iceberg. *J. Craniofac Surg* 2010; 21: 25-32.
- 18- José-M Montoya-Carralero, Pablo Parra-Mino, Piedad Ramirez-Fernandez, Isabel M. Morata-Murcia, M del Carmen Mompeán-Gambin, José-Luis Calvo-Guirado. Dental implants in patients treated with oral bisphosphonates. A bibliographic review. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2010 Jan 1; 15 (1): e 65-69.
- 19- Vitorio Fusco, Anna Baraldi, Anastasios Loidoris, Libero Ciuffreda, Claudia Galassi, Franco Goia, Matteo Scoletta, Sid Berrone, Arnaldo Benech, Cinzia Ortega, Alfredo Berruti. Jaw Osteonecrosis associated with intravenous bisphosphonate: is incidence reduced after adoption of dental preventive measures? *J. Oral Maxillofac Surg* 67:1775-1784, 2009.
- 20- Melo MD, Obeid G. Osteonecrosis of the jaws in patients with a history of receiving bisphosphonate therapy: strategies for prevention and early recognition. *J Am Dent Assoc.* 2005 Dec;136(12):1675-81.
- 21- Burr DB; ASBMR Task Force. Summary of ASBMR Task Force on ONJ. *J Musculoskelet Neuronal Interact.* 2007 Oct-Dec;7(4):354-5
- 22- Rizzoli R, Vurlet N., Cahall D, Delmas PD, Eriksen EF, Felsenberg D, Grbic J, Jontell M, Landesberg R, Laslop A, Wollenhaupt M, Papapoulos S, Sezer O, Sprrafka M, Regisnter JY. Osteonecrosis of the jaw and bisphosphonate treatment for osteoporosis. *Bone.* 2008 May;42(5):841-7. Epub 2008 Jan 18.
- 23- L.M. Junquera, R. Martín-Granizo. Diagnóstico, prevención y tratamiento de la osteonecrosis de los maxilares pro bifosfonatos. Recomendaciones de la Sociedad Española de Cirugía Oral y Maxilofacial (SECOM). Comisión Científica de la SECOM, Mayo 22 del 2008.