



# PERINATOLOGÍA Y REPRODUCCIÓN HUMANA

www.elsevier.es/rprh



## REVISIÓN

# Papel de los bisfosfonatos en la osteonecrosis mandibular



J. Hernández Reyna<sup>a,\*</sup> y J.R. Aguilera Pérez<sup>b</sup>

<sup>a</sup> *Médico Gineco-Obstetra, alumna del Curso de Posgrado de Alta Especialidad en Peri-Posmenopausia, México D.F., México*

<sup>b</sup> *Jefe de servicio de la clínica de Peri-posmenopausia del Instituto Nacional de Perinatología y profesor titular del Curso de Posgrado de Alta Especialidad en Peri-Posmenopausia, México D.F., México*

Recibido el 27 de agosto de 2014; aceptado el 8 de diciembre de 2014

### PALABRAS CLAVE

Bisfosfonatos;  
Osteonecrosis maxilar

**Resumen** Los bisfosfonatos son fármacos utilizados en el manejo de los trastornos primarios y secundarios del hueso, principalmente en la osteoporosis, tanto local como general, enfermedades metabólicas óseas, calcificación de tejidos blandos y estados de hipercalcemia. Pueden actuar también como antineoplásicos al inhibir la activación de proteínas vinculadas al cáncer. En los últimos años se ha incrementado su uso para la prevención de osteoporosis posmenopáusicas, gracias a que favorece el incremento en la densidad mineral ósea, lo que ha permitido la disminución de fracturas.

© 2015 Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes. Publicado por Masson Doyma México S.A. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

### KEYWORDS

Bisphosphonates;  
Osteonecrosis  
of the jaw

### Role of bisphosphonates in osteonecrosis of the jaw

**Abstract** Bisphosphonates are drugs used in the treatment of primary and secondary bone disorders such as general or local osteoporosis, metabolic bone disease, soft tissue calcification and hypercalcaemia conditions. They can also act as antineoplastic agents by blocking activation of cancer-related proteins. In recent years their use has increased in prevention of postmenopausal osteoporosis, thanks to the fact that they increment bone mineral density, allowing decreased fractures.

© 2015 Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes. Published by Masson Doyma México S.A. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

\*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: janemedicina@hotmail.com (J. Hernández).

## Introducción

La osteonecrosis mandibular (ONM) es un problema raro que puede ocurrir aproximadamente en un 5% de los pacientes que reciben bisfosfonatos intravenosos para el tratamiento de la enfermedad metastásica ósea. Mucho de lo que sabemos sobre ONM proviene de reportes de casos con una incidencia del 1-18%<sup>1</sup>. Esta parece ser mucho menos frecuente en pacientes que reciben bisfosfonatos para el manejo de osteoporosis y enfermedad de Paget.

Si bien la etiología de la ONM permanece incierta, uno de los mecanismos potenciales incluye la sobresupresión brusca del tejido óseo, disfunción autoinmunitaria y supresión de la angiogénesis.

La osteonecrosis fue observada por primera vez en trabajadores de la industria de los fósforos, en el siglo XIX y principios del XX, causada por la exposición crónica al fósforo y se denominaba fosfocrosis. Esto fue comunicado en 1845 por Lorinser<sup>2</sup>. En 1944, Kennon y Hallem reportan afección de los maxilares, mayormente de la mandíbula por contacto con fósforo, y se caracterizaba por necrosis extensa y supuración<sup>3,4</sup>.

Marx<sup>5</sup> fue el primero en identificar 36 casos de osteonecrosis de los maxilares en 2003, mientras que Ruggiero y cols.<sup>6</sup> en 2004 reportaron 63 casos. Todos ellos asociados a bisfosfonatos intravenosos.

Desde 2003 se han reportado al menos 865 casos de ONM atribuidos a estos agentes. El 96% de estas publicaciones se asocian con la administración intravenosa de pamidronato y zoledronato, mientras que el 3% se ha asociado con bisfosfonatos orales, especialmente el alendronato<sup>6</sup>.

Los bisfosfonatos son fármacos utilizados como tratamiento en lesiones osteolíticas, metástasis óseas, mieloma múltiple, hipercalcemia maligna, enfermedad de Paget e incluso en la osteoporosis<sup>7</sup>. Fleish<sup>8</sup> los define como análogos sintéticos, resistentes a enzimas de pirofosfato, que inhiben la mineralización ósea; estos se unen a los cristales de hidroxapatita y son degradados por las fosfatasa alcalinas.

Su mecanismo de acción consiste en inhibir la resorción y el recambio óseo, la bomba de protones osteoclástica para la disolución de la hidroxapatita y los componentes de la vía de biosíntesis del colesterol, así como en disminuir la formación y activación de los osteoclastos aumentando la apoptosis<sup>9,10</sup>.

Mycek<sup>11</sup> refiere que existen tres generaciones de bisfosfonatos en función de su estructura química, potencia y eficacia:

- 1.<sup>a</sup> generación: contienen cadenas laterales (medronato, clodronato y etidronato) o un grupo clorofenilo (tiludronato).
- 2.<sup>a</sup> generación: contienen un grupo nitrógeno en la cadena lateral (alendronato y pamidronato), con una potencia 10 a 100 veces mayor que los de 1.<sup>a</sup> generación.
- 3.<sup>a</sup> generación: contienen un átomo de nitrógeno con un anillo heterocíclico (risedronato y zoledronato) y son 10,000 veces más potentes que los de 1.<sup>a</sup> generación<sup>9,10</sup>.

## Cuadro clínico

La ONM puede manifestarse como edema gingival masivo sin exposición de hueso necrótico, por la aparición inesperada de hueso necrótico en la cavidad oral acompañado de dolor

intenso o bien ser asintomática. Los síntomas pueden simular problemas dentales comunes, como caries o enfermedad periodontal<sup>12</sup>. La enfermedad puede aparecer espontáneamente o posterior a la extracción de una pieza dental. Se ha observado que los sitios más afectados son: mandíbula (78%), maxilar superior (16%) y ambos maxilares (5%); un 52% tuvo como antecedente la extracción dental y en 48% de ellos fue espontánea. La edad de aparición media es de los 56 a los 71 años.

La osteonecrosis de los maxilares asociada a los bisfosfonatos se presenta con exposición del hueso en la cavidad oral persistente, por más de 8 semanas, en un paciente en tratamiento con bisfosfonatos y sin antecedente previo de radioterapia. La historia de la enfermedad generalmente empieza con una alveolitis, que progresa hacia una osteomielitis, con secuestro óseo.

Marx<sup>5</sup> y Ruggiero<sup>6</sup> consideran tres estadios en la evolución:

- Exposición ósea, hueso necrótico, asintomático, no hay infección.
- Exposición ósea, hueso necrótico, dolor e infección, se puede dividir en: a) sin progresar y b) progresa pero sin llegar al siguiente estadio<sup>5</sup>.
- Exposición ósea, hueso necrótico, dolor e infección y uno o más de los siguientes signos: fractura patológica, fístula extraoral<sup>5</sup>.

## Fisiopatología

La osteonecrosis mandibular puede deberse al efecto de los bisfosfonatos al bloquear el remodelado óseo, lo cual puede causar excesiva mineralización y quizá esté efecto esté relacionado con exceso de dosis. También se ha planteado que los bisfosfonatos causan muerte celular<sup>6</sup>.

Se utilizan también como agentes quimioterapéuticos paliativos en pacientes con cáncer de mama, próstata y pulmón, los cuales son responsables del 80% de las metástasis a hueso<sup>13</sup>. Se ha demostrado que el ácido zoledrónico tiene actividad antineoplásica, posiblemente debida a la alteración de factores de crecimiento en el hueso, tales como el factor de crecimiento transformante  $\beta$ , factor de crecimiento insulínico tipo I, factor de crecimiento derivado de plaquetas, y otros péptidos de la matriz ósea, así como a su efecto antiangiogénico<sup>14</sup>.

El mayor inconveniente de los bisfosfonatos es que al alterar la cantidad y calidad del hueso y su vascularización producen problemas de necrosis y subsecuentemente infección, especialmente en la mandíbula<sup>14,15</sup>. Se han encontrado colonias de *Actinomyces* en algunos casos de osteonecrosis y osteoradionecrosis, lo cual sugiere que estos pueden ser los agentes causales de infección<sup>16,17</sup>. Por otro lado, ocurre un efecto acumulativo de los bisfosfonatos porque estos fármacos no sufren metabolismo y su vida media es de 1-10 años.

## Diagnóstico

Se realiza con base en los antecedentes, cuadro clínico (principalmente dolor, 81.7%) y exámenes de radiodiagnósti-

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/4175733>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/4175733>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)