

Osteonecrosis de los maxilares: nuevas evidencias sobre su etiopatogenia

Sosa Henríquez M¹, Vicente Barrero M², Bocanegra Pérez S²

1 Universidad de Las Palmas de Gran Canaria- Grupo de investigación en osteoporosis y metabolismo mineral

2 Hospital Universitario Insular - Servicio de Cirugía Maxilofacial - Las Palmas de Gran Canaria

Correspondencia: Manuel Sosa Henríquez - Espronceda, 2 - 35005 Las Palmas de Gran Canaria
Correo electrónico: msosa@ono.com

Fecha de recepción: 28/10/2010

Fecha de aceptación: 31/10/2010

La osteonecrosis de los maxilares (ONM) es una enfermedad que ha aparecido recientemente como una complicación grave del tratamiento de los pacientes que sufren neoplasias y otra enfermedades crónicas. La ONM se ha asociado al uso de bifosfonatos potentes, por lo que muchos autores la han denominado osteonecrosis de mandíbula secundaria a bifosfonatos¹⁻⁵.

Se trata de una enfermedad relativamente nueva, por lo que aún no existe acuerdo unánime sobre muchos de sus aspectos. Para empezar, no existe una definición clara y universalmente aceptada de la ONM. Un panel de expertos de la Sociedad Americana para la Investigación del Hueso y Mineral (ASBMR)², recomendó recientemente utilizar la definición de “un área de hueso expuesta que persiste durante más de 8 semanas en ausencia de irradiación previa y/o metástasis en la mandíbula”. La Academia Americana de Cirujanos Orales y Maxilofaciales publicó una definición similar: un paciente puede tener ONM si cumple estos 3 requisitos: 1) uso actual o previo de bifosfonatos, 2) presencia de hueso expuesto o necrótico en la región maxilofacial que persiste durante un mínimo de 8 semanas, y 3) ausencia de radioterapia maxilar. Llegados a este punto, debemos insistir en que el nombre correcto de la enfermedad es osteonecrosis de maxilares y no osteonecrosis de mandíbula, dado que con frecuencia también puede existir afectación del maxilar superior⁶.

Existía el pensamiento generalizado de que la ONM estaba directamente relacionada con el uso

de bifosfonatos, sobre todo con los más potentes o con aquéllos utilizados por vía intravenosa, como el ácido zoledrónico o el pamidronato. Por ello, algunos autores de prestigio como Reid han descrito a la ONM como “una complicación del uso a dosis elevadas de bifosfonatos, que se caracteriza por la aparición de hueso expuesto en la cavidad oral”⁷.

La patogenia de la ONM es desconocida hasta el momento por lo que se han desarrollado diversas teorías al respecto^{1,6,8,9}. Dado que no se ha podido identificar una única causa, muchos autores implican a varios factores etiopatogénicos, algunos de los cuales podrían actuar conjuntamente. De una manera u otra, los bifosfonatos han estado siempre presentes en todas las teorías etiopatogénicas. Por ejemplo, una de ellas se basa en la toxicidad ósea del bifosfonato, según la cual dicho fármaco se acumularía en el hueso en concentraciones suficientes para ser directamente tóxico para el epitelio oral¹. Esto produciría una insuficiente cicatrización de las lesiones de los tejidos blandos, como las que se observan en los procedimientos dentales invasivos o por traumas producidos por prótesis mal adaptadas, que conducirían a una infección secundaria del hueso subyacente¹⁰. Sin embargo, en contra de esta teoría tenemos el hecho de que sólo se afectan los maxilares, y no otros huesos, donde los bifosfonatos actúan igualmente. Otra teoría, ligeramente diferente, es la de que los bifosfonatos se acumulan en el hueso alveolar, tanto en el maxilar superior como en la mandíbula, produciendo toxicidad alrededor de los tejidos blandos en lugar del hueso⁷.

Sin embargo, en contra de la teoría de que los bifosfonatos son la causa de la ONM tenemos, en primer lugar, el hecho de que hasta el 25% de los casos de ONM se han descrito en pacientes que no recibían este fármaco^{6,8,10-14}. En segundo lugar, que se han descrito muchos otros factores de riesgo para esta enfermedad, como la diabetes mellitus, la toma de corticoides, el tratamiento inmunosupresor y la artritis reumatoide, por solo nombrar a algunos^{6,11,15,16}. Estos factores etiopatogénicos no son mutuamente excluyentes. De hecho, es posible que la ONM pueda ser una enfermedad de etiopatogenia multifactorial. Por otra parte, debe también tenerse en cuenta que hasta en el 70% de los casos, ha habido una intervención dental, como extracción de dientes, implantes, etc.^{3-6,8,10,14,16}.

Y por último, la ONM se ha descrito en pacientes que reciben denosumab, un anticuerpo monoclonal contra la proteína RANKL, en 2 estudios realizados en pacientes afectados de cáncer y que recibieron éste fármaco o ácido zoledrónico de forma aleatorizada. En el primer informe, la prevalencia de ONM fue del 1,1% en los pacientes que recibían denosumab y del 1,3% en los que recibieron ácido zoledrónico¹⁷. En otro estudio, la prevalencia de ONM fue del 2% en los que recibieron denosumab y del 1,4% en los que recibieron ácido zoledrónico¹⁸.

En conclusión, las nuevas descripciones de ONM en pacientes que reciben denosumab nos deben conducir a replantearnos la etiopatogenia de la ONM. Quizá esta enfermedad esté causada por un exceso de supresión del remodelado óseo en pacientes con neoplasias, en los que la dosis utilizada de estos fármacos antirresortivos excede en mucho la recomendada para la osteoporosis.

Bibliografía

- Bartl R MG. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: a pathophysiologic approach. *Bone* 2008;42(Suppl 1):76.
- Khosla S, Burr D, Cauley J, Dempster DW, Ebeling PR, Felsenberg D, et al. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Miner Res* 2007;22:1479-91.
- Marx RE, Sawatari Y, Fortin M, Broumand V. Bisphosphonate-induced exposed bone (osteonecrosis/osteopetrosis) of the jaws: risk factors, recognition, prevention, and treatment. *J Oral Maxillofac Surg* 2005;63:1567-75.
- 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.
- V Broumand RM. Risk factors, recognition, prevention, treatment of bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws. *J Oral Maxillofac Surg* 2006;64:96.
- Sosa Henríquez M, Gómez de Tejada Romero MJ, Bagán Sebastián JV, Díaz Curiel M, Díez Pérez A, E JG, et al. Osteonecrosis de los maxilares. Documento de consenso. *Rev Osteoporos Metab Miner* 2009;1:41-52.
- Reid IR BM, Grey AB. Is bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw caused by soft tissue toxicity? *Bone* 2007;41:318-20.
- Reid I. Pathogenesis of osteonecrosis of the Jaw. *IBMS Bonekey* 2008;2:69-77.
- Bagán J, Blade J, Cozar J, Constela M, García Sanz R, Gómez Veiga F, et al. Recomendaciones para la prevención, diagnóstico y tratamiento de osteonecrosis de los maxilares (ONM) en pacientes con cáncer tratados con bifosfonatos. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2007;12:279-83.
- Reid IR. Osteonecrosis of the jaw: who gets it, and why? *Bone* 2009;44:4-10.
- Sambrook PN, Ebeling P. Osteonecrosis of the jaw. *Curr Rheumatol Rep* 2008;10:97-101.
- Marx RE, Cillo JE, Jr, Ulloa JJ. Oral bisphosphonate-induced osteonecrosis: risk factors, prediction of risk using serum CTX testing, prevention, and treatment. *J Oral Maxillofac Surg* 2007;65:2397-410.
- Cartos VM ZS, Zavras AI. Bisphosphonate use and the risk of adverse jaw outcomes: a medical claims study of 714,217 people. *J Am Dent Assoc* 2008;139:23-30.
- Woo S-B, Hellstein JW, JR K. Systematic review: Bisphosphonates and osteonecrosis of the jaws. *Ann Intern Med* 2006;144:753-61.
- Kamaishi M RE, Yarom N, Avni B, Leitersdorf E, Raz I, Elad S. Possible association between diabetes and bisphosphonate-related jaw osteonecrosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:1172-75.
- Reid IR, Cundy T. Osteonecrosis of the jaw. *Skeletal Radiol* 2009;38:107.
- Henry D, von Moos R, Vadhan-Raj. A double-blind, randomized study of denosumab versus zoledronic acid for the treatment of bone metastases in patients with advanced cancer (excluding breast and prostate cancer) or multiple myeloma. (Abstract). *Europ J Cancer Suppl.* 2009;7(3):15th Congress of the European CanCer Organization (ECCO) and the 34th European Society for Medical Oncology (th ESMO) Multidisciplinary Congress: Abstract 20LBA. Presented September 1, 2009. Disponible en: http://ex2.excerptamedica.com/CIW-09ecco/index.cfm?fuseaction=CIS2&hoofdnav=Abstracts&content=abs.details&what=FREE%20TEXT&searchtext=denosumab&topicselected=*&selection=ABSTRACT&qryStartRowDetail=1. pag 11.
- Stopeck A, Body J, Fujiwara Yea. Denosumab versus zoledronic acid for the treatment of breast cancer patients with bone metastases: results of a randomized phase 3 study. *Europ J Cancer Suppl.* 2009;7(3): (Abstract) 15th Congress of the European CanCer Organization (ECCO) and the 34th European Society for Medical Oncology (th ESMO) Multidisciplinary Congress: Abstract 20LBA. Presented September 1, 2009. Disponible en: http://ex2.excerptamedica.com/CIW-09ecco/index.cfm?fuseaction=CIS2&hoofdnav=Abstracts&content=abs.details&what=FREE%20TEXT&searchtext=denosumab&topicselected=*&selection=ABSTRACT&qryStartRowDetail=2. pag 7.