

Osteonecrosis de mandíbula

Osteonecrosis of the jaw

RESUMEN

La osteonecrosis, o necrosis avascular, se produce por una patología de la vascularización ósea que lleva a la muerte del hueso y de la médula ósea.

Es una complicación del tratamiento con bifosfonatos, sobre todo en pacientes cancerosos. Otra causa sería el tratamiento radioterápico, debido a la obliteración vascular con la consiguiente hipoxia celular.

Presentamos 3 casos, los dos primeros con cáncer de mama y próstata respectivamente, que habían recibido bifosfonatos intravenosos por metástasis óseas, y un tercero con carcinoma de cavum tratado con radioterapia. En todos ellos se realizó un desbridamiento del hueso necrótico sin conseguir ninguno curar sus lesiones.

PALABRAS CLAVE:

Osteonecrosis mandíbula. Bifosfonatos. Radioterapia.

SUMMARY

Osteonecrosis, also known avascular necrosis, is a pathologic process with compromise of the bone vasculature, leading to the death of bone and marrow cells.

Use of biphosphonates, particularly in patients with malignant diseases is an important risk factor for development of this event. It is also a complication of radiotherapy due to vascular obliteration with associated tissue hypoxia.

We report three cases, two of them with breast and prostate carcinoma and with intravenous biphosphonate therapy for bone metastasis, and the third one in a patient with cavum malignancy and radiotherapeutic treatment. All of them underwent surgical debridement of necrotic bone, but none of them achieved healing of the lesions.

KEY WORDS:

Osteonecrosis jaw. Biphosphonatos. Radiation therapy.

Introducción

La osteonecrosis de mandíbula es una necrosis isquémica, que se asocia a un daño de la vascularización ósea, y se caracteriza por la presencia de hueso expuesto en el área maxilofacial.

El uso de bifosfonatos, favorece este cuadro. Son medicamentos muy utilizados en pacientes con osteoporosis, mieloma múltiple o cáncer, sobre todo de mama, pulmón y próstata, con metástasis óseas. Al inhibir la acción de los osteoclastos, reducirían la incidencia de fracturas óseas.

Otra causa sería la radioterapia, que provoca una disminución de flujo sanguíneo a los tejidos irradiados, con la consiguiente hipoxia.

Presentamos tres casos, 2 de ellos fueron consecuencia del uso de bifosfonatos y el tercero por la radioterapia y los tres resistentes a los tratamientos médico-quirúrgicos realizados.

Caso Clínico 1

Mujer de 46 años, que acudió a nuestras consultas hace ahora 9 años. Había sido intervenida de carcinoma de mama 3 años antes, presentando después metástasis óseas y hepáticas. Refería que 2 meses antes había notado la aparición de una tumoración submandibular izquierda,

indolora, que había drenado espontáneamente. En la exploración la piel aparecía infiltrada, adherida a hueso fistulizada en varios puntos. En la Rx simple se apreció un aumento de densidad ósea y de partes blandas adyacentes. El cultivo fue negativo y realizamos una biopsia cutánea con el informe anatomopatológico de proceso inflamatorio agudo. El TAC mostró una lesión lítica con disrupción de la cortical de 1,7 cm, localizada en borde superior de mandíbula izda, con engrosamiento de partes blandas adyacentes. La gammagrafía ósea un aumento de vascularización y de actividad osteoformadora en maxilar inferior izquierdo, así como otros focos de captación dorsales, pélvicos y en cabeza de fémur. Iniciamos tratamiento con gentamicina y Tazocel, desapareciendo la secreción achocolatada.

Ante la ausencia de malignidad histológica y ya que llevaba 3 años en tratamiento con ácido zolendrónico la diagnosticamos de osteonecrosis de mandíbula secundario a bifosfonatos y la remitimos a Cirugía maxilofacial quienes realizaron un legrado mandibular y biopsia ósea llegando al diagnóstico de osteomielitis por actinomicosis. La paciente recibió 4 semanas de tratamiento con penicilina IV y realizamos resección de la piel fistulizada. A pesar de todo ello la supuración persistió por lo que fue tratada con la cámara hiperbárica y 6 meses más de amoxicilina oral.

Al cabo de un año persistía una ulceración importante a nivel de encía y un orostoma cada vez mayor con amplia



Figura 1: Orostoma con amplia exposición de hueso mandibular.

exposición de hueso mandibular (Fig. 1). La enfermedad oncológica progresó con ascitis metastásica, que mejoró con quimioterapia.

Remitimos a la paciente a Cirugía plástica donde se planteó la posibilidad de un injerto de peroné, que finalmente desestimaron.

Dos años después del inicio del cuadro, la paciente acudió por caída espontánea de un amplio segmento de hueso mandibular, muy maloliente (Fig. 2). Encontramos un orostoma muy amplio, bien cicatrizado, tapado parcialmente por la lengua (Fig. 3), que le permitía comer y hablar con normalidad. El informa A_P del segmento óseo fue de necrosis ósea e infección por bacilos Gram positivos y por hongos levaduriformes.

La paciente vivió así 6 meses más, falleciendo por una carcinomatosis peritoneal.

Caso Clínico 2

Paciente de 67 años, con antecedentes de neo de próstata 3 años antes y metástasis óseas, que había recibido dos únicas dosis de ácido zolendrónico IV, y que desde 1 mes antes presentaba tumefacción en región mentoniana con supuración.

La exploración mostraba la piel submentoniana infiltrada, tumefacta, drenando contenido purulento abundante. No existía dolor a la presión. En el cultivo creció un *Streptococcus oralis* y en la radiografía áreas de osteólisis a nivel de mentón. Valorado por Cirugía Maxilofacial se



Figura 2: Hueso necrótico mandibular, eliminado espontáneamente por la primera paciente.

realizó tratamiento con amoxicilina-clavulánico, tobramicina, ciprofloxacino y linezolid, consiguiendo períodos intermitentes de remisión de la supuración. La enfermedad oncológica continuó progresando, falleciendo el paciente a los 6 meses del inicio de la osteonecrosis.

Caso Clínico 3

Paciente de 68 años, diagnosticado de carcinoma de cavum 5 años antes, tratado con quimioterapia y radioterapia, con varias recidivas posteriores tratadas con cirugía y quimioterapia. Inició un cuadro de supuración submandibular izda, drenando contenido serohemático, con amplia exposición de hueso a nivel de encía (Fig. 3). En la ortopantomografía aparecieron erosiones óseas y excavaciones bilaterales, que afectaban principalmente a extremo superior de hueso mandibular, con pequeña línea de fractura. Recibió tratamiento quirúrgico por Cirugía Maxilofacial con exéresis de piel fistulizada y tejido óseo necrótico, con informe anatomopatológico de piel con inflamación crónica inespecífica y tejido óseo necrótico con colonias de *Actinomyces*, sin signos de infiltración neoplásica. En el cultivo crecieron una *Cándida albicans* y una *Cándida glabrata*.



Figura 3: Exposición de hueso a nivel de encía.

Realizamos tratamiento IV con penicilina G sódica 16.000.000 U/día, voriconazol y caspofungina. A pesar del tratamiento han persistido las ulceraciones tanto cutánea submandibular, como en ambas encías, dejando al aire ambos huesos mandibulares.

Discusión

Hace ya 40 años que los bifosfonatos comenzaron a utilizarse en la clínica diaria, pero la aparición de compuestos cada vez más potentes, hizo que en el año 2003 se describiera por primera vez una de sus más serias complicaciones, la osteonecrosis de mandíbula.

Se define como la persistencia de hueso expuesto en la región maxilofacial, a pesar de un tratamiento adecuado durante 8 semanas, sin evidencia de malignidad local y sin radioterapia previa de la región afectada.

Nuestros 2 primeros pacientes cumplen estos criterios.

Es una complicación, que afecta al 1'5% de los pacientes tratados con bifosfonatos (principalmente pamidronato y ácido zoledrónico). Los bifosfonatos actúan uniéndose a la hidroxiapatita del hueso. Cuando son liberados por la reabsorción ósea dificultan la adherencia de los osteoclastos al hueso y favorecen su apoptosis. También tienen propiedades angiogénicas reduciendo el EGF (factor de crecimiento del endotelio) circulante. Como consecuencia de ello disminuye la reabsorción ósea pero también la capacidad de curación.

La patogenia es aún desconocida. Posiblemente sería consecuencia de un acúmulo de factores, como la prolongada inhibición de la reabsorción ósea, una alteración de la reparación vascular y una sobreinfección por biofilms, compuestos por actinomicetes y otros microorganismos.

Nuestra primera paciente acudió a nuestras consultas hace ahora 9 años. Había recibido tratamiento con ácido zoledrónico intravenoso durante 3 años, y también refería una manipulación dental previa a la aparición del cuadro. Actualmente, esto se tiene muy en cuenta. Se recomienda no mantener el tratamiento intravenoso más de 2 años, y no se realizan extracciones dentales durante el mismo. La evolución fue mala desde el principio, con continua y lenta progresión de las lesiones. Fue su larga supervivencia, de tres años, la que permitió la eliminación espontánea del amplio segmento de hueso afecto.

El segundo paciente sólo había recibido 2 dosis del mismo medicamento, aunque el cuadro fue similar pero mucho menos agresivo pues las dos zonas de hueso mandibular expuesto apenas aumentaron de tamaño e incluso parecieron cicatrizar inicialmente. Sin embargo, no hay que olvidar que sólo sobrevivió unos meses al inicio del cuadro.

Nuestro tercer paciente no tenía metástasis óseas por lo que nunca recibió medicación con bifosfonatos. Sería un caso de necrosis avascular probablemente debida a la radioterapia y a la poliquimioterapia recibida en esos 5 años de repetidos tratamientos.

La lesión típica es una infección ósea con exposición de hueso necrótico en la mandíbula, sólo un tercio de los casos ocurren en el hueso maxilar. La mayoría son doloro-

sas, y se inician con una inflamación gingival y trayectos fistulosos.

Su incidencia se asocia a una mayor duración del tratamiento, y destacan, como factores de riesgo, las extracciones dentales o la enfermedad periodontal, que aparecen hasta en un 60% de los pacientes¹. Por ello es importante la prevención recomendando una buena higiene bucal y que toda manipulación dental se realice antes de iniciar estos tratamientos².

Existe una gran controversia en la literatura respecto al tratamiento de estos pacientes.

No hay datos suficientes para recomendar un tipo de tratamiento, pues no existen estudios prospectivos con largo tiempo de seguimiento de los pacientes. En general se ha pasado de resecciones amplias a desbridamientos limitados con cierre mediante colgajos, antibióticos y enjuagues orales de clorhexidina.

Con este tratamiento conservador podrían curar entre un 30-60% de los casos. En estadios avanzados algunos autores recomiendan resecciones igualmente limitadas con osteotomías y cierre primario de la herida³, mientras otros realizan exéresis agresivas eliminando la totalidad del hueso necrótico y colocando injertos libres^{4,5,6}.

También se han descrito los beneficios de terapias alternativas como la cámara hiperbárica.

Bibliografía

1. Pastor D, Garatea J, Martino R, et al. Osteonecrosis maxilar y bifosfonatos. Presentación de tres nuevos casos. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2006;11:E76-9.
2. Lee S, Chan R, Chang S et al. Use of biphosphonates and the risk of osteonecrosis among cancer patients: a systemic review and meta-analysis of the observational studies. *Support Cure Cancer* 2014;22:553-560.
3. Stockman P, Burger M, Wilmowsky C et al. The outcome after surgical therapy of biphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw. Result of a clinical case series with an average follow-up of 20 months. *Clin Oral Invest.* 2013 Aug 29.
4. Hanasono M, Militshak O, Richmon J et al. Mandibulectomy and free flap reconstruction for biphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *Jama Otolaryngol Head Neck Surg.* 2013;139(11):135-142.
5. Jacob P, Joshi J, Kovalova A et al. Surgical treatment of biphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: Technical report and follow up of 21 patients. *Journal of cranio-maxillofacial surgery.* 2012;40(8):719-725.
6. Pautke C, Bauer F, Otto S et al. Fluorescence guided bone resection in biphosphonate related osteonecrosis of the jaw: First clinical results of a prospective pilot study. *Oral and Maxillofacial Surgery* 2011;69(1):84-91.

Correspondencia

Dra. M^a Teresa Lahoz Zamarro
C/. Argentina, 1, 2º J
44002 Teruel
E-mail: mtlahoz@hotmail.com