

Osteonecrosis de los maxilares por bisfosfonatos... ¿la punta del iceberg?



Francisco Cardona Tortajada, MD, DDS, PhD
Jefe de Sección de Salud Bucodental

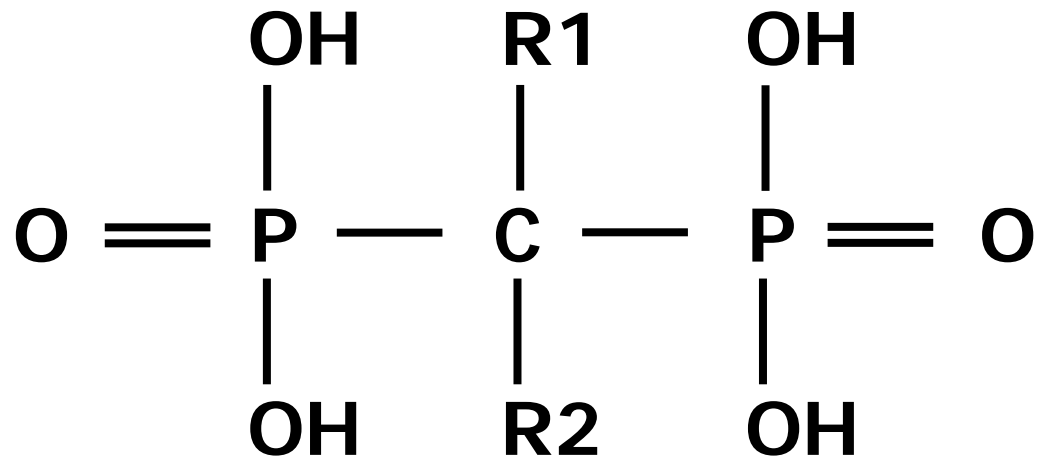


M05BA. BISFOSFONATOS

M05BB. BISFOSFONATOS,
COMBINACIONES

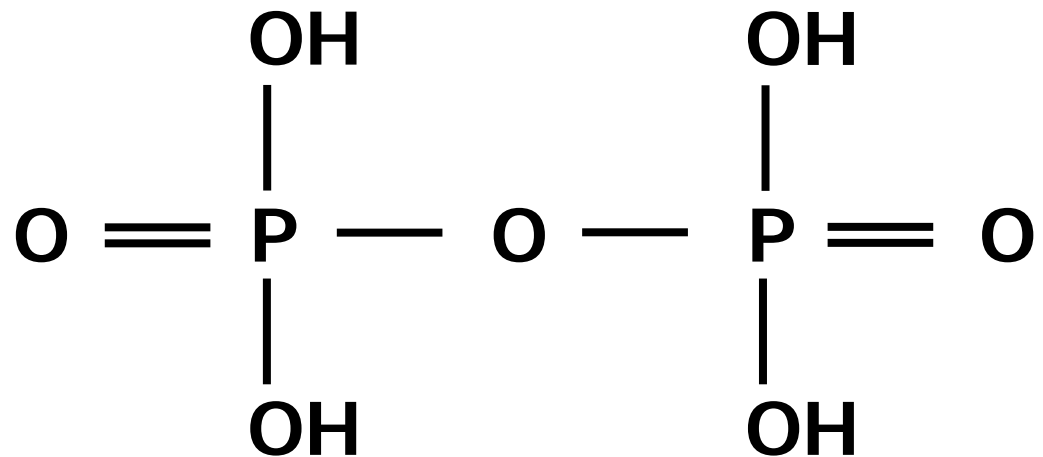


Bisfosfonato (BF)



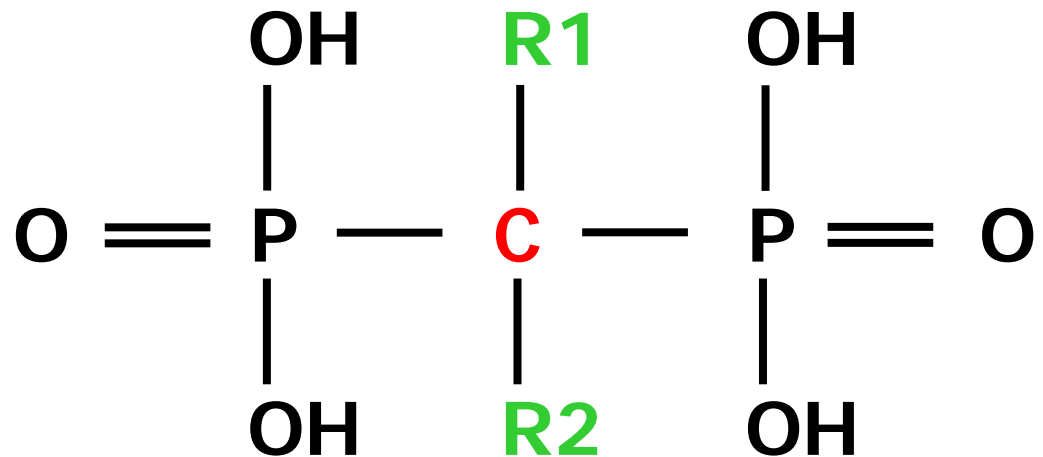


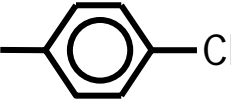

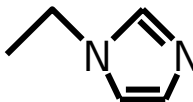
Pirofosfato





Bisfosfonato



Bisfosfonato	R1	R2
Clodronato	-Cl	-Cl
Etidronato	-OH	-CH ₃
Tiludronato	-H	-S- 
Alendronato	-OH	-(CH ₂) ₃ -NH ₂
Risedronato	-OH	
Ibandronato	-OH	-CH ₂ -CH ₂ N $\begin{cases} \text{CH}_3 \\ (\text{CH}_2)_4\text{CH}_3 \end{cases}$
Pamidronato	-OH	-CH ₂ -CH ₂ -NH ₂
Zoledronato	-OH	

Malden N, Beltes C, Lopes V. Dental extractions and bisphosphonates: the assessment, consent and management, a proposed algorithm. Br Dent J 2009; 206: 93-8.

Bisfosfonatos actualmente disponibles en España

Indicaciones terapéuticas autorizadas	Alendronato	Clodronato	Etidronato	Ibandronato	Pamidronato	Risedronato	Tiludronato	Zoledronato
Vía de administración	Oral	Oral	Oral	IV/Oral	IV	Oral	Oral	IV
Osteoporosis asociada a menopausia	◆		◆	◆		◆		
Osteoporosis inducida por corticosteroides						◆		
Osteítis deformante (enfermedad ósea de Paget)			◆		◆	◆	◆	◆
Hipercalcemia inducida por tumor		◆		◆	◆			◆
Metástasis óseas osteolíticas de tumores sólidos		◆		◆	◆			◆
Calcificaciones			◆					





Indicaciones

- Osteoporosis
- Enfermedad de Paget
- Otras enfermedades metabólicas óseas
- Mieloma múltiple
- Eventos óseos asociados a metástasis
- Hipercalcemia maligna asociada a tumores



Mecanismo de acción

- Inhiben la reabsorción ósea por los osteoclastos
- Los bisfosfonatos se unen al hueso, especialmente en las zonas con reabsorción activa
- Cuando los osteoclastos comienzan a reabsorber el hueso impregnado por los BF, los BF liberados durante la reabsorción afectan la capacidad de los osteoclastos para formar el borde rugoso, adherirse a la superficie del hueso, y producir los protones necesarios para continuar la reabsorción ósea



Bisfosfonatos simples

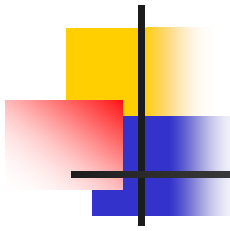

- Son metabolizados por los osteoclastos a metabolitos que se intercambian con la fracción terminal pirofosfato del ATP, resultando un ATP que no se puede utilizar como fuente de energía. Los osteoclastos sufren la apoptosis



Aminobisfosfonatos

- Inhiben una enzima de la vía del mavelonato e interrumpen la prenilación de las proteínas, lo que crea anomalías citoesqueléticas en el osteoclasto, favorece la separación del osteoclasto del perímetro óseo y produce disminución de la reabsorción ósea

Potencias *in vitro*

-	● Etidronato	O	S	1
	● Clodronato*	O	S	10
	● Tiludronato	O	S	50
	● Alendronato	O	N	1.000
	● Risedronato	O	N	1.000
	● Ibandronato	O/I.V.	N	1.000
	● Pamidronato	I.V.	N	1.000-5.000
+	● Zoledronato	I.V.	N	10.000

King AE, Umland EM. Osteonecrosis of the jaw in patients receiving intravenous or oral bisphosphonates. *Pharmacotherapy* 2008; 28: 667-77.

* Hellstein JW, Marek CL. Bisphosphonate osteochemonecrosis (bis-phossy jaw): Is this phossy jaw of the 21st century? *J Oral Maxillofac Surg* 2005; 63: 682-9.



Los comienzos BF

- Aredia[®] 1995 (USA)
28/9/1998 (E)
- Zometa[®] 2002 (USA)
24/3/2003 (E)
- Fosamax[®] 1995 (USA)
1996 (E)
- Anteriormente otros bisfosfonatos



La evolución BF

- Primero fueron difosfonatos en los años 70, con el etidronato
- El uso clínico de los bisfosfonatos ha aumentado de manera espectacular en los últimos 5 años
- La indicación más común es la osteoporosis
- Su utilización en enfermedades osteolíticas ha crecido rápidamente
- En 1995 se comenzaron a usar en el mieloma
- Desde 1996 se utilizan para las metástasis óseas (reducen los eventos óseos)

Mundy GR, Yoneda T. Bisphosphonates as anticancer drugs. *N Engl J Med* 1998; 339: 398-400.



Los comienzos osteonecrosis de los maxilares (ONM)

Marx RE. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. J Oral Maxillofac Surg 2003; 61: 1115-8.

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.

Bagán JV, Murillo J, Jiménez Y, Poveda R, Milián MA, Sanchis JM, et al. Cancer chemotherapy induced avascular jaw osteonecrosis: series of 10 cases. J Oral Pathol Med 2005; 34: 120-3.





Definición ONM

- Es una forma particular de osteomielitis crónica de lenta progresión y sin tendencia a la curación espontánea

Sanchis Bielsa JM. Concepto de osteonecrosis de los maxilares por bisfosfonatos. En: Bagán Sebastián JV. Osteonecrosis de los maxilares por bisfosfonatos. Valencia: Medicina Oral SL; 2008. p. 19-24.



Diagnóstico

- Paciente que toma o ha tomado BF orales o intravenosos
- Área de exposición de hueso necrótico maxilar o mandibular en ausencia de recidiva tumoral. En ocasiones sólo hay dolor o fistulización oral, sin exposición ósea
- Lesión de aparición espontánea, tras traumatismo intraoral o extracción dental
- Falta de resolución en 6 semanas

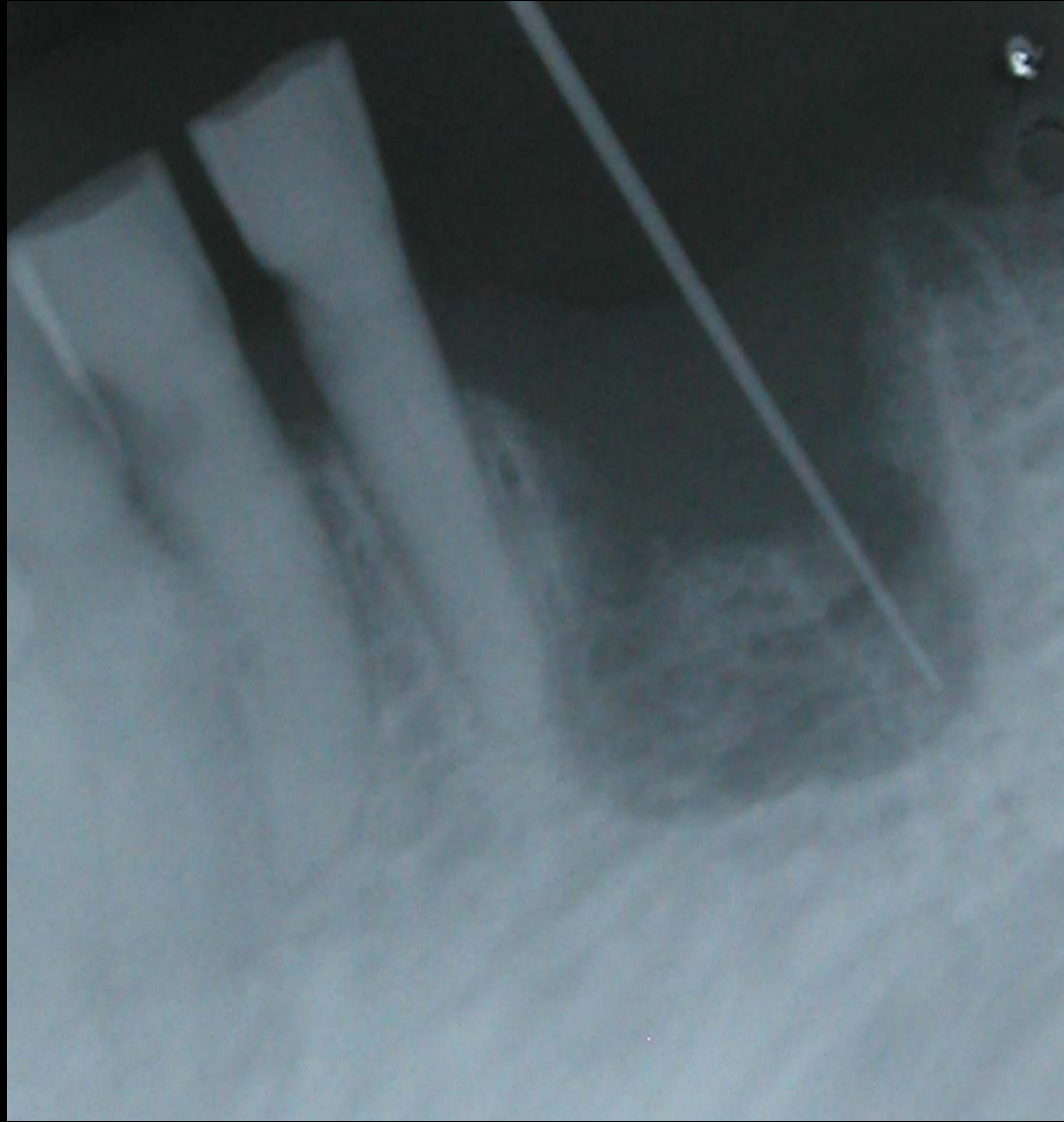


Alendronato

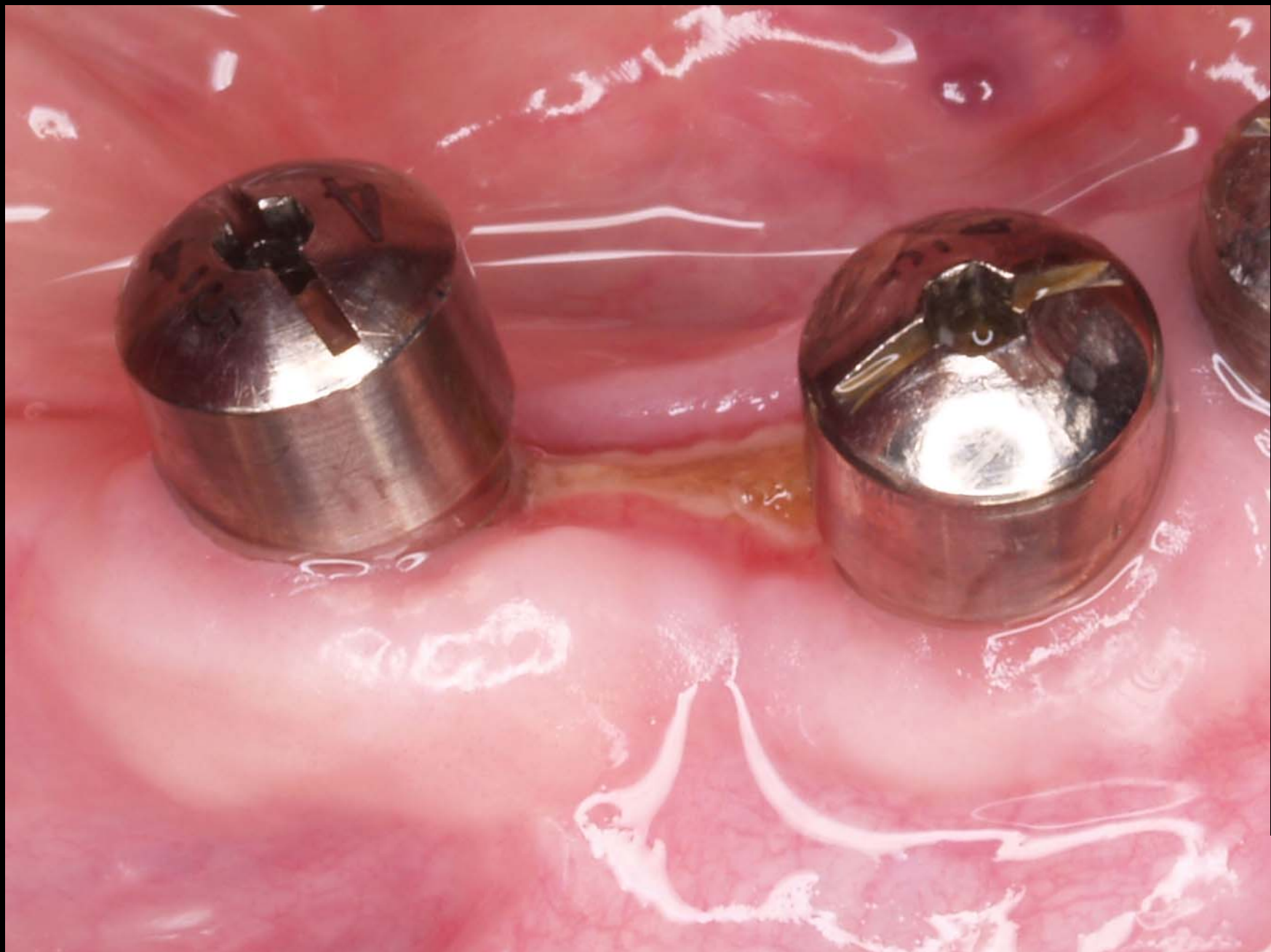
Cardona-Tortajada F, Sainz-Gómez E, Figuerido-Garmendia J, Lirón de Robles-Adsuar A. Úlcera oral crónica por ingestión de alendronato. *Aten Primaria* 2008; 40: 430-1.











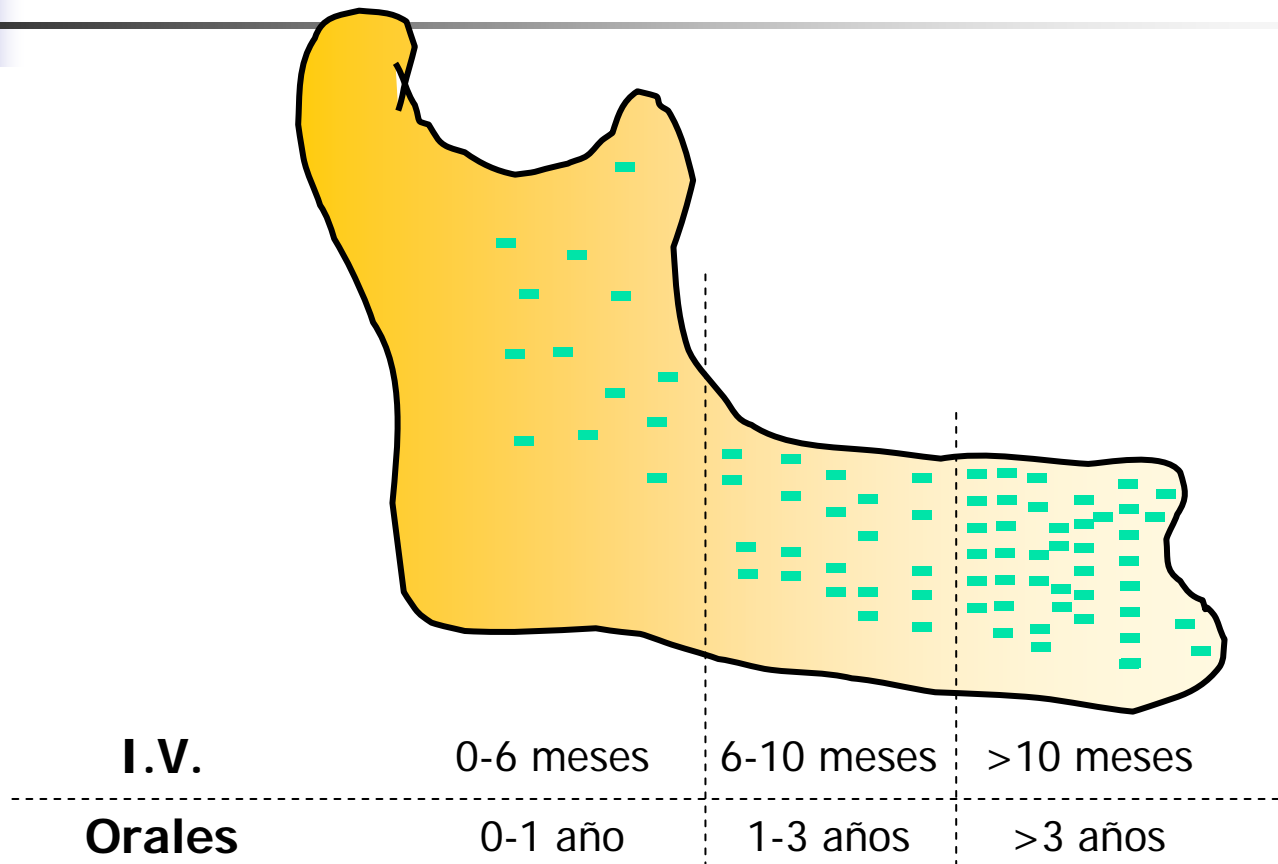


¿Por qué los maxilares?

- Presencia de dientes
- Son los únicos huesos del esqueleto expuestos al ambiente exterior
 - Periodontitis
 - Flemones odontogénicos
 - Tratamientos endodóncicos
 - Otras patologías, que aumentan el *turnover* o recambio del hueso

Marx RE. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. J Oral Maxillofac Surg 2003; 61: 1115-8.

Acumulación ósea



Bisfosfonatos intravenosos u orales

Modificado de: Bagán Sebastián JV. Osteonecrosis de los maxilares por bisfosfonatos. Valencia: Medicina Oral SL; 2008.

Incidencia

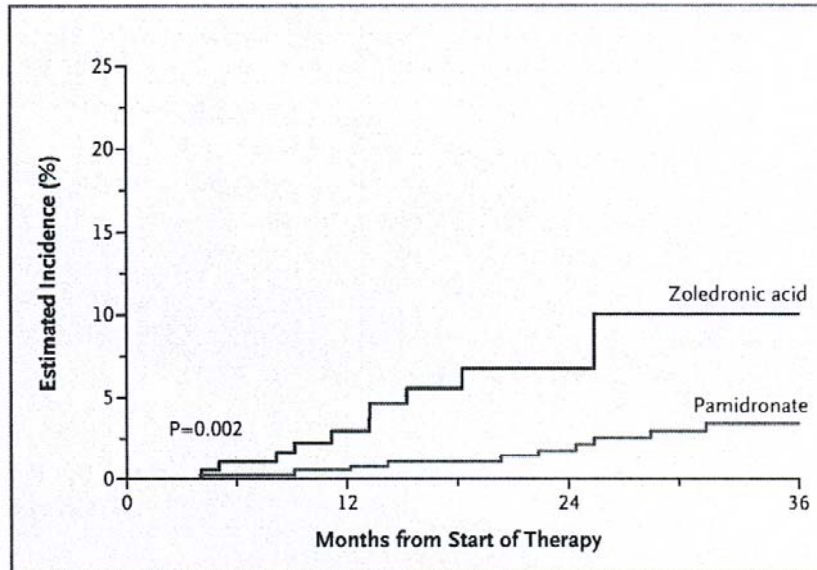


Figure 1. Time to the Onset of Osteonecrosis of the Jaw in Patients with Myeloma Receiving Zoledronic Acid or Pamidronate.

Among patients receiving zoledronic acid, the occurrence of osteonecrosis of the jaw is particularly notable at months 4, 8, 9, 11, 13, 15, and 18. With data censored at 36 months, the estimated incidence among patients receiving zoledronic acid was 10 percent and that among those receiving pamidronate was 4 percent. Without censoring, the mean time to the onset of osteonecrosis among patients receiving zoledronic acid was 18 months, as compared with 6 years for patients receiving pamidronate ($P=0.002$).

Durie BGM, Katz M, Crowley J. Osteonecrosis of the jaw and bisphosphonates. N Engl J Med 2005; 353: 99-100.



Incidencia

- BF I.V.

- Mieloma 2,3-11%
- Mama y próstata 1,2-6,5%

Van den Wyngaert T, Huizing MT, Fossion E, Vermorcken JB. Bisphosphonates in oncology: Rising stars or fallen heroes? *Oncologist* 2009; 14: 181-91.

- BF orales

- Entre 1/10.000 pacientes-tto. y año
y 1/100.000 pacientes-tto.y año

Sambrook PN. Consensus practice guidelines for bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2009; 5: 6-7.



Incidencia

- BF I.V.
 - 1 – 3 %

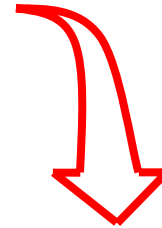
Bagan J et al. Osteonecrosis of the jaws in patients treated with intravenous ...
Oral Oncol (2009), doi: 10.1016/j.oraloncology.2009.01.002



Prevalencia

- BF orales

- Pacientes de la U.S.C. Los Angeles
- 208 con historia de uso de alendronato
- 9 con osteonecrosis



1 de cada 23 pacientes, el 4%

Sedghizadeh PP, Stanley K, Caligiuri M, Hofkes S, Lowry B, Shuler ChF.
Oral bisphosphonate use and the prevalence of osteonecrosis of the jaw.
An institutional inquiry. J Am Dent Assoc 2009; 140: 61-6.



El futuro

- La prevención ya empieza a dar sus frutos

Dimopoulos MA, Kastritis E, Bamia C, Melakopoulos I, Gika D, Roussou M, et al. Reduction of osteonecrosis of the jaw (ONJ) after implementation of preventive measures in patients with multiple myeloma treated with zoledronic acid. *Ann Oncol* 2009; 20: 117–120.

Ripamonti CI, Maniezzo M, Campa T, Fagnoni P, Brunelli C, Saibene G, et al. Decreased occurrence of osteonecrosis of the jaw after implementation of dental preventive measures in solid tumour patients with bone metastases treated with bisphosphonates. The experience of the National Cancer Institute of Milan. *Ann Oncol* 2009; 20: 137–145.



Conclusiones (I)

- “Parece apropiada la pregunta: ¿Hacia donde vamos? Por un lado hay enfermedades que requieren tratamiento (cánceres del hueso o metástasis óseas y pérdidas de masa ósea). Por otro lado hay medicamentos usados comúnmente que parecen ayudar, pero que tienen infrecuentes pero serios efectos secundarios”



Conclusiones (II)

- “Cuando se trata de la prevención y el tratamiento de la osteoporosis, creo que puede haber alternativas que podrían ser recomendadas. Y una de esas opciones puede llegar, incluso, a eliminar el uso de los bisfosfonatos”



Conclusiones (III)

- “Entonces, ¿qué hemos aprendido de la ONM inducida por los bisfosfonatos durante los 6 últimos años? Por un lado hay buenas noticias: el riesgo total de desarrollar la enfermedad parece bajo, aunque haya riesgos concomitantes. ...”



Conclusiones (y IV)

“...Actualmente no hay evidencia para suspender el tratamiento con BF en pacientes con cáncer y con riesgo de complicaciones óseas por metástasis. Hay beneficios clínicos confirmados en estos pacientes que superan la posible morbilidad. Sin embargo, no hay ventajas por tomar bisfosfonatos orales más de 5 años*”

* Black DM, Schwartz AV, Ensrud KE, Cauley JA, Levis S, Quandt SA, et al. Effects of continuing or stopping alendronate after 5 years of treatment. The fracture intervention trial long-term extension (FLEX): A randomized trial. JAMA 2006; 296: 2927-38.

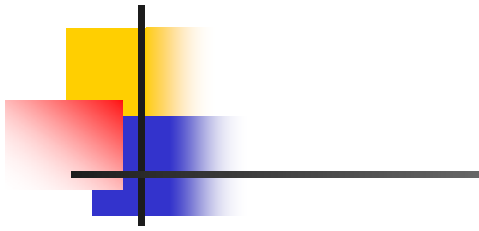
Guttenberg SA. Bisphosphonates and bone ...what have we learned? Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2008; 106: 769-70.



Conclusión final

- BF I.V.
 - Sí, con revisión previa (como Radioterapia)
- BF orales
 - Avisar del posible riesgo (Ley de los grandes números)
 - Valorar su utilidad pasados 5 años de su uso

Siempre es mejor tener y mantener
una buena salud bucodental



iii Muchas gracias por vuestra
atención !!!



¡¡¡ Estamos aquí !!!
fcadont@cfnavarra.es
848 428 565

