

Terapia láser de baja frecuencia en el manejo del dolor en pacientes con osteonecrosis mandibular.

Low level laser therapy in the management of pain in patients with osteonecrosis of the jaw.

Kandy Aline Madrigal Arellano,* Alejandro Alonso Moctezuma,** Elba Rosa Leyva Huerta,*** Javier Portilla Robertson†

RESUMEN

La terapia láser de baja frecuencia (TLBF) o fotobioestimulación es aquella que cuya luz provoca la regeneración y remodelación ósea, la restauración de la función neural, la disminución del dolor y la modulación del sistema inmune; esta terapia es un coadyuvante junto a la terapia conservadora y/o quirúrgica. Se considera un estándar de oro para el manejo del dolor en la osteonecrosis en aquellos pacientes que consumen o han consumido bifosfonatos como terapia para inhibir la resorción ósea. La Sociedad Americana de Investigación de Hueso y Minerales (SAIHM) definió la osteonecrosis mandibular como «un área de hueso expuesto en la región maxilofacial que no cicatriza dentro de las ocho semanas posteriores a la identificación, en un paciente que está recibiendo o ha estado expuesto a bifosfonatos y que no ha recibido radioterapia en la región craneofacial». En este reporte presentamos dos casos de pacientes con osteonecrosis mandibular relacionada a bifosfonatos tratados con TLBF. Se evaluó el dolor antes y después de la terapia con la escala visual análoga (EVA). Ambos casos tuvieron disminución del dolor al 100%. Se presentan los métodos de diagnóstico clínico y radiográfico, el tratamiento elegido y los resultados obtenidos.

Palabras clave: Terapia láser de baja frecuencia, osteonecrosis mandibular, bifosfonatos.

ABSTRACT

Low level laser therapy (LLLT) or photobiostimulation is one whose light causes bone regeneration and remodeling, restoration of neural function, reduction of pain, and modulation of the immune system; this therapy is an adjuvant together with conservative and / or surgical therapy. It is considered a gold standard for pain management in osteonecrosis in those patients who consume or have used bisphosphonates as antiresorptive therapy. The American Society for Bone and Mineral Research (ASBMR) defined osteonecrosis of the jaw as «an area of exposed bone in the maxillofacial region that does not heal within eight weeks after identification by a health care provider, in a patient who was receiving or had been exposed to a BP and who has not received radiation therapy to the craniofacial region». In this report we present two cases of patients with mandibular osteonecrosis related to bisphosphonates treated with LLLT. Pain before and after visual analogue scale (VAS) was evaluated. Both cases had pain reduction at 100%. The methods of clinical and radiographic diagnosis, the treatment chosen and the results obtained are presented.

Keywords: Low level laser therapy, osteonecrosis of the jaw, bisphosphonates.

INTRODUCCIÓN

En el 2003 se describieron por primera vez lesiones en los maxilares que asemejaban a la osteomielitis mandibular en pacientes con mieloma y enfermedades óseas metastásicas. A esta condición se le llamó osteonecrosis mandibular relacionada a bifosfonatos (OMRB).¹⁻³

La Sociedad Americana de Investigación de Hueso y Minerales (SAIHM) definió a la osteonecrosis mandibular como «un área de hueso expuesto en la región maxilofacial que no cicatriza dentro de las ocho semanas posteriores a la identificación, en un paciente que está

* Cirujana dentista. Departamento de Patología, Medicina Bucal y Maxilofacial, División de Estudios de Postgrado e Investigación, Facultad de Odontología.

** Cirujano Oral y Maxilofacial responsable de la Clínica de Displasias Orales del Departamento de Patología, Medicina Bucal y Maxilofacial, División de Estudios de Postgrado e Investigación, Facultad de Odontología.

*** Directora de la Facultad de Odontología.

† Coordinador del Departamento de Patología, Medicina Bucal y Maxilofacial, División de Estudios de Postgrado e Investigación, Facultad de Odontología.

Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM). Ciudad de México.

Recibido: 07 Marzo 2018. Aceptado para publicación: 20 Marzo 2019.

recibiendo o había estado expuesto a un bifosfonato y que no ha recibido radioterapia en la región craneofacial».²

Los bifosfonatos son definidos como compuestos análogos no metabolizables de pirofosfato, que actúan como potentes inhibidores de la resorción ósea, provocando apoptosis de osteoclastos; con la consiguiente supresión de la remodelación ósea.^{1,4,5} Los bifosfonatos se caracterizan por tener un potente efecto secundario antirresorción, el cual es causado por apoptosis osteoclástica, lo que resulta en la inhibición de la remodelación ósea.^{4,6} Los bifosfonatos se clasifican según su estructura molecular en: primera generación; que no contienen nitrógeno, segunda y tercera generación, que contienen nitrógeno.⁶ Los nitrogenados se administran vía intravenosa y son más potentes por lo que incrementan el riesgo de presentar OMRB.⁵

La OMRB se caracteriza por: dolor intenso, movilidad dentaria, edema de la mucosa, eritema, ulceración, parestesia o incluso anestesia de la rama mandibular asociada al nervio trigémino.² Los microorganismos más comunes de colonizar las zonas de osteonecrosis son *Eikenella* y *Moraxella*, y debido a la exposición del hueso al medio bucal, *Candida albicans* o *Actinomyces*.^{2,7}

Los métodos auxiliares de diagnóstico utilizados comprenden radiografías simples, tomografía computarizada, resonancia magnética (IRM) e imágenes funcionales con gammagrafía ósea y tomografía por emisión de positrones (PET).²

Los biomarcadores relacionados con la formación de la OMRB, tales como el péptido de enlace cruzado C terminal (CTX), N-telopéptido de colágeno tipo I (NTX) y fosfatasa alcalina específica de hueso (B-AP), se han utilizado.⁸ Entre los marcadores, el CTX es el indicador altamente sensible de la resorción ósea y se mide fácilmente mediante el ensayo de inmunoabsorción enzimática. Robert E. Marx en un estudio retrospectivo sobre los valores de suero de menos de 100 pg/mL representaban un alto riesgo para el desarrollo de OMRB y valores mayores de 150 pg/mL un riesgo bajo.⁹

Actualmente no existe un tratamiento efectivo y definitivo para la OMRB; sin embargo, está indicado como elección el tratamiento conservador con antibióticos, analgésicos, uso de clorhexidina y desbridamiento mínimo en caso de ser necesario.³

El control del dolor es un punto importante en la OMRB debido a que a pesar de la analgesia éste persiste; por lo que la TLBF ha sido sugerida como estándar de oro para el tratamiento del dolor en la osteonecrosis mandibular relacionada a bifosfonatos (OMRB), fotobioestimulación promueve gradualmente la restauración de

la función neural y disminuye el dolor.^{1,4,6} Esta terapia se debe realizar con una longitud de onda 808 nm cada tercer día en cinco ocasiones para lograr la reducción del dolor (en el *cuadro 1* se muestran los parámetros reportados en la literatura).¹⁰

La TLBF tiene efectos antiinflamatorios estimulando la actividad de macrófagos produciendo reducción del edema local. El espasmo vascular se ha relacionado con una serie de condiciones dolorosas resultado de la isquemia tisular que se presenta en la OMRB y se ha demostrado que la TLBF induce una pronta reducción en la tensión isométrica del músculo liso vascular mediante la liberación de los factores de crecimiento TGF, PDGF, bFGF, IL6, IL8, L1 α causando efectos analgésicos por la relajación muscular.^{1,4,6} Asimismo la TLBF estimula la producción del factor de crecimiento de fibroblastos básicos (bFGF), polipéptido multifuncional que induce la proliferación y diferenciación de fibroblastos, incremento en la síntesis y liberación de endorfinas endógenas, conduciendo a una reducción del dolor.^{4,11} Por otra parte, la TLBF promueve la proliferación de osteoblastos, la formación de colágena, regeneración ósea e incrementa la síntesis enzimática; se ha demostrado que sus efectos biológicos favorecen la cicatrización de heridas, la regeneración nerviosa y la epitelización.^{1,4,6}

El objetivo de este artículo es reportar dos casos clínicos de osteonecrosis en la rama mandibular relacionada al consumo de bifosfonato usando la TLBF y la terapia conservadora como tratamiento del dolor.

DESCRIPCIÓN DE CASOS CLÍNICOS

Caso 1

Paciente masculino de 58 años de edad que acude a la Clínica de Medicina y Patología Bucal de la DEPEL de la Facultad de Odontología, UNAM, al interrogatorio refiere tener una herida en la encía posterior a una extracción del diente 47 que no cicatriza hace cinco meses. Refiere que posteriormente le realizaron en dos ocasiones cierre quirúrgico con rotación de colgajos sin éxito. Presenta mieloma múltiple con 18 meses de evolución tratado con ácido zoledrónico IV durante un año.

A la exploración física presenta aumento de volumen difuso, hipertérmico e hiperémico en región maseterina derecha, dolor intenso a la palpación, apertura interincisal de 20 mm. Intraoralmente presenta borde alveolar desdentado en área del 47 y 48 cubierto por mucosa queratinizada. En la cara interna de la rama mandibular se observa exposición ósea de aproximadamente 1 cm con secreción purulenta a la compresión (*Figura 1*).

Tomográficamente se observan en rama mandibular derecha múltiples zonas hipodensas en relación al hueso sano adyacente, con perforación de corticales y zonas de secuestro óseo, (Figura 2).

Por medio de la escala visual análoga (EVA) que mide la intensidad del dolor descrita por el paciente en una línea de 10 cm dibujada en una hoja, se evaluó el dolor en tres ocasiones: durante la primera cita, después del tratamiento con antibióticos y posterior a la TLBF; la escala se categorizó en: dolor leve de uno a tres; dolor moderado de cuatro a siete y dolor severo si es igual o mayor a ocho.

Se realizó protocolo conservador con antibiotico-terapia con amoxicilina 500 mg cada ocho horas + metronidazol 500 mg cada ocho horas durante 10 días, analgesia con naproxeno/paracetamol 275/300 mg cada ocho horas, enjuagues de clorhexidina 0.12%, tres veces al día, aplicación TLBF (BIOLASE®) posterior a la terapia antibiótica a las dosis descritas (Cuadro I).

El dolor en la primera cita fue de 9, posterior al antibiótico de 5 y a la TLBF fue de 0 (Cuadro II). Clínicamente se encontró reducción del 50% de la exposición ósea.

Caso 2

Paciente femenina de 72 años de edad que acude a la Clínica de Medicina y Patología Bucal de la DEPEI de la Facultad de Odontología, UNAM; refiere dolor intenso en zona mandibular derecha que inició posterior a extracción dental de un año de evolución tratada con múltiples antibióticos, analgésicos, complejo B y carbamazepina sin mejoría. Diagnosticada con osteoporosis hace tres años tratada con ácido risedrónico VO 35 mg cada siete días y ácido zoledrónico IV una vez al año en dos ocasiones, abandonando el tratamiento sin prescripción médica hace ocho meses.



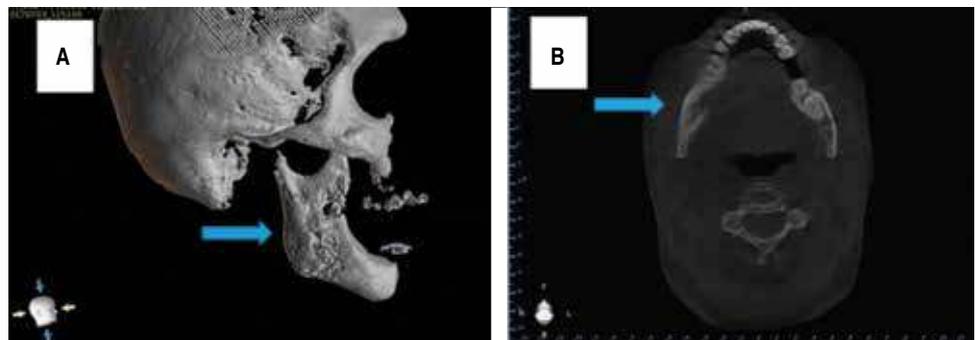
Figura 1. Exposición ósea de la cortical lingual mandibular.

Cuadro I. Especificaciones del uso de láser de bajo nivel.

Parámetros	Características
Longitud de onda	808 nm
Modo operativo	Onda continua (CW)
Poder	0.5 W
Tamaño del haz por punto	0.28 cm ² (R: 6 mm)
Duración (por cm ²)	10s (~ 3s por punto, total de ~120s)
Energía por punto	1.4J
Radiación	5 J/cm ²
Área radiada	10-12 cm ²
Técnica aplicada	Sin contacto a 0.5-1 cm de distancia del objetivo
Número y frecuencia de tratamientos	Cinco sesiones en los días uno, tres, cinco, siete y 10 de postoperatorio

Figura 2.

Tomografía computarizada. A. Reconstrucción 3D donde se muestran zonas hipodensas en rama mandibular derecha afectada por osteonecrosis. B. Corte axial mostrando pérdida de la continuidad y zona hipodensa en la rama mandibular derecha.



A la exploración física presenta dolor intenso que aumenta a la palpación y parestesia relacionada a nervio dentario inferior derecho. Intraoralmente presenta en zona del 44 al 48 exposición ósea de aproximadamente 3 cm, con secreción purulenta en la zona a la compresión (Figura 3).

Tomográficamente se observa en el cuerpo mandibular derecho zona hipodensa con bordes irregulares en relación al hueso sano adyacente de aproximadamente 5 cm de diámetro, involucrando el canal del nervio dentario inferior (Figura 4).

Se siguió el mismo protocolo del caso 1, más eliminación mínima del hueso necrótico expuesto, se



Figura 3. Se observa exposición ósea en borde alveolar con secreción purulenta.

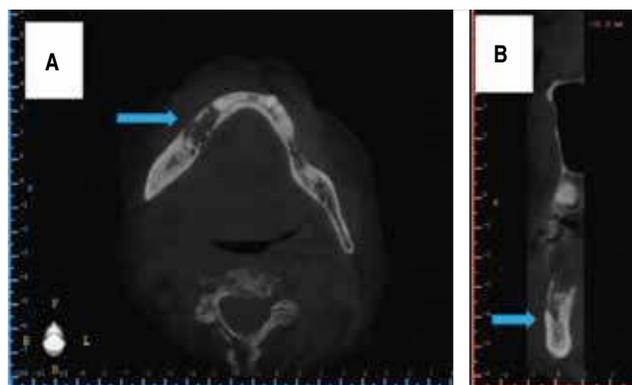


Figura 4. A. Cuerpo mandibular derecho zona hipodensa con bordes irregulares con perforación de ambas corticales. B. Se observa necrosis ósea involucrando el canal del nervio dentario inferior hasta el foramen mentoniano.

Cuadro II. Evolución del dolor con la terapia láser de baja frecuencia.

Dolor Casos	Primera cita	Posterior a la antibioterapia	Posterior a la TLBF
1	Severo	Moderado	Nulo
2	Severo	Moderado	Nulo

* Nulo (0), leve (1-3), moderado (4-7), severo (≥ 8).

realiza estudio histopatológico reportando osteomielitis. El dolor en la primera cita fue de 10, después del antibiótico de 6 y posterior a la TLBF fue 0 (Cuadro II). Posterior al tratamiento, la zona dañada se cubrió parcialmente por tejido blando, aproximadamente en un 50%.

DISCUSIÓN

El tratamiento coadyuvado de la TLBF para el control del dolor ha demostrado ser efectivo.^{1,4,6} Los casos clínicos presentados en este reporte demostraron que la aplicación de penicilinas sensibles a los microorganismos como *Moraxella* y *Eikenella* resultaron en una resolución completa del proceso infeccioso; sin embargo, el dolor cesó hasta la aplicación de la TLBF, los pacientes reportaron mejoría desde la primera aplicación. También observamos que se redujo en un 50% la extensión del hueso expuesto. Esto puede explicarse debido a que la TLBF promueve la proliferación de osteoblastos, la formación de colágena, la regeneración ósea e incrementa la síntesis enzimática; asimismo se ha demostrado que tiene efectos biológicos que favorecen la cicatrización de heridas, la regeneración nerviosa y la epitelización.^{1,4,6} Existen estudios que reportan el uso de la TLBF en el tratamiento conservador y quirúrgico, brindando resultados que favorecen la eliminación del dolor en la mayoría de los casos y resolución completa en algunos de ellos.^{1,5}

En 2017 Correa y cols. reportaron un caso clínico de OMRB en el que la resolución del dolor fue del 100% utilizando la TLBF en la zona.

En julio de 2013 Lee y cols. reportaron los efectos de la TLBF en queratinocitos, donde la aplicación de esta terapia también contribuyó en la disminución del dolor, aceleración de cicatrización, la reparación y remodelación ósea así como la restauración de la función neuronal normal.²

En una revisión sistemática de 10 artículos realizada en 2015 en Brasil, se demostró que la implementación de la TLBF como complemento a la terapéutica convencional, dio mejores resultados en todos los pacientes reduciendo el dolor por completo y estimulando células para reparar tejidos.¹

Nosotros coincidimos con los resultados de estos estudios y consideramos que el láser tiene un efecto benéfico en la OMRB y debe ser considerado como estándar de oro para la disminución del dolor y como bioestimulador capaz de regenerar células óseas y epiteliales.^{1,4,6}

CONCLUSIONES

La TLBF es de fácil administración, no invasiva; en los casos presentados disminuyó el dolor al 100%, mejoró la reparación de los tejidos y no estuvo asociada con ningún efecto secundario conocido, por lo que debe ser considerada como un estándar de oro cuando se trata de pacientes con lesiones de OMRB.

Es indispensable la prevención y tratamiento de todas las enfermedades de la cavidad oral antes de la administración del bifosfonato. Por lo que debe ser remitido al odontólogo previo a su tratamiento con antirresorcivos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Batista BW, Stifelman RC, Estér MP. Efficacy of laser therapy in the management of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ): a systematic review. *Lasers Med Sci.* 2016; 31: 1261-1272.
2. Khan AA, Morrison A, Hanley DA, Felsenberg D, McCauley LM, O’Ryan F et al. Diagnosis and management of osteonecrosis of the jaw: a systematic review and international consensus. *J Bone Miner Res.* 2015; 30 (1): 3-23.
3. Spanou A, Lyritis GP, Chronopoulos E, Tournis S. Management of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: a literature review. *Oral Dis.* 2015; 21: 927-936.
4. Latifyan S, Genot MT, Klustersky J. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: a review of the potential efficacy of

- low-level laser therapy. *Support Care Cancer.* 2016; 24: 3687-3693.
5. Heggendorf FL, Campos TL, Soares GC, Silva AJ, Souza LG, Fernandes FC. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: Report of a case using conservative protocol. *Spec Care Dentist.* 2016; 36 (1): 43-47.
6. Walter C, Max AP, Ziebart T. Effects of a low-level diode laser on oral keratinocytes, oral fibroblasts, endothelial cells and osteoblasts incubated with bisphosphonates: an *in vitro* study. *Biomed Rep.* 2015; 3: 14-18.
7. Ruggiero S, Gralow J, Marx RE, Hoff O, Schubert MM, Huryn JM et al. Practical guidelines for the prevention, diagnosis, and treatment of osteonecrosis of the jaw in patients with cancer. *J Oncol Pract.* 2017; 2 (1): 7-15.
8. Kolokythas A, Karras M, Collins E, Flick W, Miloro M, Adami G. Salivary biomarkers associated with bone deterioration in patients with medication-related osteonecrosis of the jaws. *J Oral Maxillofac Surg.* 2015; 73 (9): 1741-1747.
9. Thumbigere VM, Michalowicz BS, Hughes PJ, Basi DL, Tsai ML, Swenson KK et al. Serum markers of bone turnover and angiogenesis in patients with bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw after discontinuation of long-term intravenous bisphosphonate therapy. *J Oral Maxillofac Surg.* 2016; 74 (4): 738-746.
10. Altay MA, Tasar F, Tosun E Kan B. Low-level laser therapy supported surgical treatment of bisphosphonate related osteonecrosis of jaws: a retrospective analysis of 11 cases. *Photomed Laser Surg.* 2014; 32 (8): 468-475.
11. Vescovi P, Merigo E, Manfredi M, Meleti M, Fornaini C, Bonanini M et al. Nd: YAG laser biostimulation in the treatment of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: clinical experience in 28 cases. *Photomed Laser Surgery.* 2008; 26 (1): 37-46.

Correspondencia:

Mtro. Alejandro Alonso Moctezuma

Departamento de Patología, Medicina Bucal y Maxilofacial, División de Estudios de Postgrado e Investigación, Facultad de Odontología, Universidad Nacional Autónoma de México. Circuito de los Institutos s/n Ciudad Universitaria, Col. Copilco, Alcaldía Coyoacán, 04510, Ciudad de México, México.
Tel: 52 (55)56 22 55 60
E-mail: cmfalonsomoctezuma@hotmail.com