

OSTEONECROSIS MANDIBULAR POR DERIVADOS DEL FÓSFORO. DEL FÓSFORO BLANCO A LOS BIFOSFONATOS.

ONJ BY PHOSPHORUS DERIVATES. WHITE PHOSPHORUS TO BIPHOSPHONATES.

Pedro Julio JIMÉNEZ SERRANO

Alumno 5º curso Odontología, UCM.

RESUMEN:

En este trabajo se presenta la similitud que existe entre los signos, síntomas y etiología de las osteonecrosis mandibulares que sufrían los trabajadores de las fabricas de fósforo, hace 150 años y las de los enfermos afectados por osteonecrosis mandibular derivada del uso de los bisfosfonatos, Defendiendo la hipótesis de que no es esta ultima una nueva patología sino que es la misma que padecían estos trabajadores, la in activación del ribete festoneado del osteoclasto por acción del fósforo,. En un caso liberado por la forma farmacéutica y en otro por aspiración directa de los vapores fosfóricos.

ABSTRACT:

In this paper, the similarity between the signs, symptoms and etiology of mandibular osteonecrosis suffered by workers in match factories 150 years ago and those of patients suffering from osteonecrosis of the jaw from the use of bisphosphonates, Defending the hypothesis that the latter is not a new condition but is suffering the same workers, the scalloped edging in activation of osteoclasts through the action of phosphorus. In one case released by the dosage form and in another by direct aspiration of phosphorus vapor.

RÉSUMÉ:

Dans ce papier, la similitude entre les signes, les symptômes et l'étiologie de l'ostéonécrose mandibulaire subis par les travailleurs dans les fabriques d'allumettes il ya 150 ans et ceux de patients souffrant d'ostéonécrose de la mâchoire de l'utilisation des bisphosphonates, Défendre l'hypothèse que ce dernier n'est pas une condition nouvelle, mais souffre des mêmes travailleurs, les festons liseré en l'activation des ostéoclastes par l'action du phosphore. Dans un cas publié par la forme posologique et d'une autre par aspiration directe de la vapeur de phosphore.

El aumento de prescripciones de bisfosfonatos en los últimos años como prevención de la osteoporosis en la menopausia, o para prevenir las

hipercalcemias malignas en ciertos tipos de cáncer, se ha relacionado con el desarrollo de los casos de osteonecrosis en los maxilares¹.

Los bisfosfonatos o bifosfonatos, antes denominados difosfonatos, son un grupo de fármacos análogos del pirofosfato inorgánico y son los más empleados en los procesos en los que hay que corregir la resorción ósea, la enfermedad de Paget (osteítis deformante), la osteoporosis relacionada con la menopausia y las metástasis óseas en el tratamiento de hipercalcemias en ciertos tipos de cáncer.

Son análogos estructurales del pirofosfato en el que se sustituye un enlace P-O-P por un enlace P-C-P más resistente a la hidrólisis enzimática de las fosfatasa alcalinas. Debido a su similitud, presenta gran afinidad para unirse con la hidroxiapatita del hueso evitando su disolución.

Su estructura molecular muestra tres dominios funcionales: el dominio P-C-P, que se considera el gancho de unión al compuesto mineral; una cadena lateral R1, que es el determinante de la unión a la hidroxiapatita; y un tercer dominio constituido por la cadena R2, que le confiere la potencia de unión al mineral óseo.

Estos medicamentos se caracterizan por su alta actividad antirresortiva y son fáciles de identificar pues todos terminan en "dronato".

Se conocen tres generaciones: una primera, etidronato y clodronato; una segunda, tiludronato, pamidronato y alendronato; y una tercera, risendronato, ibandronato y zolendronato.²

Por otro lado nos encontramos con la osteonecrosis mandibular que sufrían los trabajadores de las fabricas de fósforo perfectamente descrita en libros tanto actuales como de época³: *Las necrosis químicas no son frecuentes... conviene señalar que existen determinadas actividades laborales en las que se desarrolla una susceptibilidad a padecerlas. En este grupo se encuentran los trabajadores que están en contacto con... fósforo,*

¹ BAGÁN Juan Vicente. Osteonecrosis de los maxilares por Bisfosfonatos, Medicina oral. pp. 6-108.

² JIMÉNEZ Pedro VARA DE LA FUENTE Juan C. Gaceta dental: Industria y profesiones. Nº. 190, 2008, pp. 228-237.

³RODRÍGUEZ M., MARTÍNEZ GONZÁLEZ José M. *Cirugía bucal, patología y técnica*, ELSEVIER MASSON 2.005. pp. 598-616.

siendo estos últimos los que mas posibilidades tienen de desarrollar una necrosis química o, como la denominan los ingleses, phossy jaw. Incluso en los libros no médicos que hablan de las fabricas de fósforos aparece referenciado pues los daños que causaba en los trabajadores eran muy frecuentes, así se lee en el libro escrito por el empresario navarro Ricardo Guelbenzu, *Los Fósforos de Cascante*, en el que trata sobre la que fuera potente industria fosforera Navarra y sus distintas vicisitudes a lo largo del tiempo (ver figs. inferiores.)



Empleados de la fábrica, en su mayoría mujeres y niños.

Fósforo blanco vs. Bisfosfonatos. C₂H₈O₇P₂ vs. 4 H₃PO₄.

Los Bisfosfonatos son análogos de los pirofosfastos, en los que se sustituye un enlace P-O-P por un enlace P-C-P

El ETIDRONATO C₂H₈O₇P₂ fue el primer bisfosfonato comercializado para el tratamiento de la osteoporosis. Induce al aumento de la densidad mineral ósea (DMO), tanto en la columna como en la cadera.

El FOSFORO BLANCO, cuando el fósforo pasa al aire, al principio forma penta óxido de di fósforo P₄+5 O₂ P₄O₁₀. Es extremadamente higroscópico y con rapidez absorbe incluso las menores trazas de humedad para formar gotas líquidas de ácido fosfórico: P₄O₁₀ + 6 H₂O → 4 H₃PO₄.

Karl Marx, en su célebre libro "El Capital", describe lo siguiente:

...a partir de 1845, esta industria se desarrolló rápidamente en Inglaterra, primero en los barrios populares de Londres, de donde pasó a Manchester, Birmingham, Liverpool, Bristol, Norwich, Newcastle, Glasgow, etc., introduciendo al mismo tiempo el trismo (calambre de la mandíbula), al que un médico vienés señala, a partir de 1845, como la enfermedad específica de quienes trabajan en la fabricación de fósforos. Esta industria está tan desacreditada por su insalubridad y su trabajo repugnante que únicamente la fracción más miserable de la clase obrera, como las viudas hambrientas, mandan a ellas a sus hijos pálidos y andrajosos.

Algunos documentos aseguran que trabajaban incluso niños de apenas 6 años. La jornada de trabajo oscilaba entre 12 y 15 horas, con trabajo nocturno, con comidas irregulares tomadas generalmente en los mismos talleres, apestadas por las emanaciones del fósforo⁴.

Fue tal el daño que sufrían las trabajadoras de las fábricas de fósforos que se desató una huelga de las cerilleras londinenses en 1888, un importante punto de inflexión en la lucha de las mujeres en Gran Bretaña, no en vano éste era uno de los sectores más explotados y oprimidos de los trabajadores y se rebelaron contra sus opresores. En la fábrica Bow, en el pobre East End, todos los trabajadores eran mujeres, desde niñas a madres de familia. El fósforo blanco utilizado para fabricar las cerillas producía una espantosa enfermedad que desgastaba los huesos de la mandíbula, éste era el resultado de comer en el centro de trabajo en una atmósfera contaminada por el fósforo.

⁴ MARX Karl. El Capital. Sánchez Mato editor, Méjico, 1986. p. 89.

En julio de 1888, las cerilleras dejaron a un lado sus temores y 672 mujeres iniciaron una huelga. Estas trabajadoras no cualificadas organizaron el Sindicato de Manchester, el sindicato femenino más grande de Inglaterra. Esto fue un paso de gigante en la explosión del "Nuevo Sindicalismo" en Gran Bretaña. Por primera vez el proletariado no cualificado se organizaba en sindicatos.

En los Anales del Departamento Nacional de Higiene correspondiente a 1891, se incluyen tres artículos referidos a la higiene industrial: *Las fábricas de cerillas fosfóricas*, *La reglamentación del trabajo de los niños* y *La mujer en la industria*, demostrando, con las descripciones aportadas, que las experiencias realizadas mostraban situaciones similares a las que fueran descritas por Marx para Inglaterra. El que se refiriera a las tres fábricas de la Compañía General de Fósforos no era casual. Estos establecimientos ocupaban a una gran cantidad de mujeres y niños, al igual que en Inglaterra, y en las terribles condiciones de insalubridad propias para este tipo de industria en esa época. *...las emanaciones de vapores nocivos se hacen sentir de manera notable, y estos vapores, conjuntamente con la manipulación de la pasta, son los que producen en los obreros todos los trastornos del fosforismo crónico, que en algunos se manifiesta con la afección conocida por mal químico o necrosis fosforada del maxilar...* Esta necrosis fosforada del maxilar se localizaba preferentemente en el maxilar inferior, en aquellos obreros que tenían caries dentales no tratadas.

El uso militar del fósforo blanco. Es una peligrosa sustancia química capaz de provocar graves quemaduras en un radio de 250 metros desde el punto de su detonación. Las quemaduras, de segundo y tercer grado, pueden provocar la muerte y no distinguen entre contendientes, civiles, mujeres y niños. En la actualidad esta prohibido su uso como arma de guerra por los convenios internacionales pero se sigue usando. Hay instantáneas de guerra que la hacen aún más sucia, y suelen estar relacionadas con el armamento que alguno de los bandos emplea en sus acometidas (ver figs. inferiores.) El diario Times 11/01/09 muestra a un militar israelí manipulando proyectiles, de origen americano, del modelo M825A1, cargados de "fósforo blanco."



Osteítis y necrosis fosfórica o mal químico. Dr. Manuel Segura⁵

1.909.

El doctor Manuel Segura hace una amplia exposición de la situación actual –hace un siglo- de los trabajadores de las fábricas de fósforo, que al inhalar por vías respiratorias los vapores fosfóricos se produce un estado de intoxicación lenta, causa de la caquexia química. El fosforismo se da en el 12% de aquellos obreros que trabajan en estas fábricas en condiciones de insalubridad y en los intoxicados el 60% desarrollan la necrosis fosfórica. También se observa más incidencia en mujeres y niños. La mortalidad según los datos del Dr. Magitot, se encuentra entre el 25 y el 30%. En el anterior Congreso celebrado en Palma de Mallorca ya se abordó este tema. Hay estudios de las enfermedades de los obreros de las fábricas de fósforos desde 1844, por Loriser y Heyfeldre en Viena. Bibra, Trelat, D´Haltensff y Magitot en la Academia francesa de Medicina. En los países que como Francia han puesto medidas de higiene en el trabajo y profilaxis individual, la incidencia ha bajado significativamente.

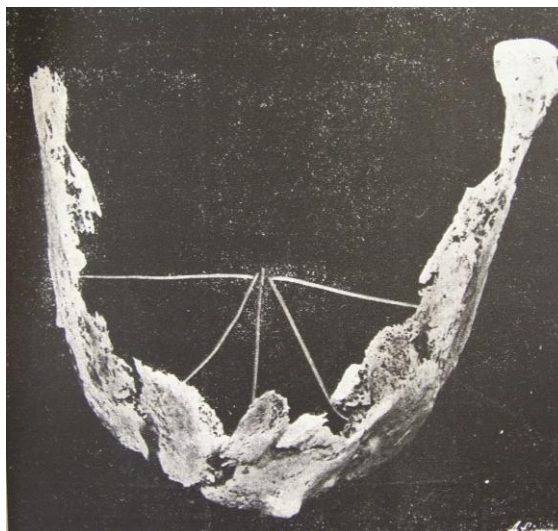
1.- Etiología y patogenia. Se observa en los encargados de la fabricación de cerillas, principalmente en los que se ocupan de mojar la pajuela de la cerilla en la masa fosfórica, y en los que atienden el resecado de las mismas. Es muy perjudicial la oxidación del fósforo y su transformación en ácido fosfórico y la combustión del metaloide. Al desaparecer los primeros síntomas existe un periodo que varía entre los seis meses y los seis años. Se encontró más incidencia en aquellos que padecían una afección dental. La enfermedad comienza casi siempre por el maxilar inferior, pero se han observado necrosis profundas en el maxilar superior con propagación a la base del cráneo y muerte por meningitis. Es frecuente la invasión de los huesos palatinos y de las fosas nasales. Al principio ocupa el borde alveolar y después afectada mandíbula formando un canal profundo irregular y anfractuoso

2.- Fisiología y patología. El Dr. Segura describe como el fósforo obra como irritación específica formativa sobre tejido osteógeno. La llegada de materias fosforadas por las soluciones de continuidad produce osteítis seguida de necrosis que se hace invasora. Otras veces se producen gingivitis ulcerosas y excoiraciones. A menudo crecen producciones óseas denominadas osteolitos fosfóricos. El hueso se expone rarefactado por dilatación de los conducidos de Havers. Se produce secuestro y su expulsión dependiendo del tamaño suele ser por la boca. Se aprecian osteolitos periosticos y necrosis diseminadas

3.- Signos y síntomas. Al síntoma inicial es la tumefacción del hueso. Puede extenderse al cuello y a la cara. Los dolores cada vez son más intensos. Los dientes se mueven y se caen, encías fungosas y con múltiples accesos con salida de pus fétido e incoloro. Se observa hueso descubierto y la destrucción llega al malar, palatino y vómer. La formación, momificación e inmovilización

⁵ Actas del VIII Congreso Dental Español. La Odontología. Madrid, 1917. pp. 186-200.

del secuestro puede llegar a tardar años. Se alteran gravemente el estado general del enfermo que ante la imposibilidad de comer puede llegar a la muerte. A veces no existe reacción general en los enfermos que expulsan por la boca el secuestro con la lengua que le imprime movimiento.



Osteomielitis difusa mandibular con infiltración de tejidos blandos (presentado por el Dr. Manuel Mascias Aguilar.) Grandes secuestróse óseos, tan sólo el cóndilo derecho no se expulsó.

4.- Diagnóstico. El diagnóstico no es difícil cuando se sabe que el enfermo respira vapores fosfóricos. Es necesario comprobar si hay necrosis autolimitada y si tiene movilidad del secuestro. La otorrea y los intensos dolores que aquejan al enfermo dentro del oído nos avisan la invasión de los huesos del cráneo.

5.- Pronóstico. La necrosis fosforada es una enfermedad grave por su marcha invasora. En algunos enfermos aunque no abandonen el trabajo su estado no se hace alarmante y padecen formas benignas que producen secuestróse y tienen que ser extraídos a medida que se limitan. La mayor afectación es la meningo-encefalitis que acarrea la muerte en breve plazo.

6.- Tratamiento quirúrgico. Se aconseja la incisión del acceso, para que puedan drenar los exudados y tratarlo con antisépticos. Unos autores preconizan la cirugía de los secuestróse inmediata y otros dictan que debe hacerse más tardíamente. Tras la cirugía habrá que construir un aparato protésico que asegure la masticación.

7.- Profilaxis. El verdadero tratamiento es profiláctico y debería consistir en prohibir rigurosamente el empleo de fósforo blanco por intervención legal. El Estado es el que tiene el monopolio del fósforo y mira exclusivamente por su economía. Al prohibir las fábricas clandestinas disminuyó el número de enfermos pues comían dormían y vivían allí mismo. Germot diseñó un aparato

que no expone al vapor del fósforo pues está cerrado herméticamente. Algunos autores aconsejan neutralizar los vapores de fósforo con los de azufre, pero esto aumenta la toxicidad. Las emanaciones de esencia de trementina se emplean mucho para contrarrestar los efectos tóxicos. El 16 de enero de 1897, los obreros franceses solicitaron la prohibición de la fabricación de cerillas, fósforo blanco, proponiendo para la fabricación con una pasta no fosforada.

Las conclusiones del Dr Manuel Segura en 1.009 fueron las siguientes: Pedir a los poderes públicos la prohibición del uso del fósforo blanco en la confección de cerillas. Sustituir el fósforo blanco por una pasta no fosforada. Los locales en el que se produzcan los vapores deben estar separados, y contar con ventilación forzada. Los obreros deberán llevar pendiente del cuello un pequeño frasco con esencia de trementina. Los obreros llevarán una blusa cerrada de protección prohibiendo comer, beber y fumar en la fábrica. Los obreros deberán lavarse las manos y disolver los restos que queden en los surcos de la piel o debajo de las uñas con esencia de trementina o cualquier disolvente natural del fósforo y cambiarse de ropa al salir de la fábrica. La higiene de la boca no debe ser abandonada, obligando a los obreros a que frecuentemente hagan gargarismos con Clorato potásico. Que al menos mensualmente sean inspeccionados por un dentista que fiscalice la enfermedad en sus inicios. Los obreros que más enferman son los que tienen los dientes cargados de tártaro, parecen gingivitis y tienen algún diente con caries. No se admitirá un nuevo obrero sin el previo reconocimiento del dentista que acredite que no parece enfermedad alguna bucal.

CONCLUSIONES.

1.- Parece razonable pensar, al ser tantas las similitudes en la clínica, en los signos y los síntomas de ambas entidades así como en su analogía química. Los bisfosfonatos son análogos estructurales del pirofosfato en el que se sustituye un enlace P-O-P por un enlace P-C-P mas resistente a la hidrólisis enzimática de las fosfatasas alcalinas. Debido a su similitud, ambos bisfosfonatos y el fósforo blanco presentan gran afinidad para unirse con la hidroxiapatita del hueso evitando su disolución e inactivando funcionalmente el ribete festoneado del osteoclasto encargado de realizarla, principalmente para el control de la calcemia y en nuestro territorio para el remodelado óseo del proceso alveolar.

2.- No se trata de dos patologías diferentes, sino de la misma, con diferente grado de expresión claramente marcada por la exagerada dosis que los trabajadores de las fábricas de fósforo inhalaban.