# FUNDAMENTOS DE ELECCIÓN TERAPÉUTICA: OSTEONECROSIS MAXILAR ASOCIADA A DROGAS ANTIRRESORTIVAS (MRONJ)

*Silvana Picardo*, Sergio Rodríguez Genta**, Eduardo Rey****

* Jefa de Trabajos Prácticos II, cátedra Cirugía y Traumatología BMF II, Facultad de Odontología, UBA. Servicio de Odontología Hospital Universitario, Fundación Favaloro.

** Jefe de Trabajos Prácticos II, cátedra Cirugía y Traumatología BMF II, Facultad de Odontología, UBA.

*** Presidente de la Academia Nacional de Odontología. Consultor de la Academia Nacional de Medicina.

## RESUMEN

La acción terapéutica favorable que los antirresortivos (bifosfonatos BPs, denosumab DS) y drogas antiangiogénicas ocasionan en el tejido óseo en aquellos pacientes que presentan como causa etiológica cáncer o discrasias óseas incluyen hipercalcemias malignas o –si requieren el consumo de dicha droga a baja concentración– como ser: osteoporosis, osteopenia, enfermedad de Paget, displasia fibrosa, Osteogénesis Imperfecta. (1)

La presente actualización pretende relacionar el tratamiento odontológico con prescripción crónica y drogas antirresortivas, para lo cual American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons AAOMS: define el concepto de Osteonecrosis Maxilar Asociada a drogas Antirresortivas (MRONJ) como: «Área ósea necrótica expuesta al medio bucal con más de ocho semanas de permanencia, en presencia de tratamiento crónico con bifosfonatos en ausencia de radioterapia en cabeza y cuello».

La AAOMS estableció los siguientes grupos de acuerdo con sus características clínicas en 4 estadios (0, 1 ,2 y 3) de acuerdo con el aspecto clínico y radiológico de la lesión osteonecrótica.

- Estadío 0: lesión osteonecrótica sin evidencia de hueso necrótico en pacientes bajo consumo de drogas antirresortivas.
- Estadío 1: lesión osteonecrótica con signos clínicos y ausencia de sintomatología clínica.
- Estadío 2: lesión osteonecrótica con signo y sintomatología clínica evidente.

## ABSTRACT

It is known the favourable action which antiresorptive (Bisphosphonates BPs, Denosumab: DS) and Antiangiogenic drugs produce in bone tissue. High concentrations are primarily used as an effective treatment in the management of cancer-related disorders, including hypercalcemia of malignant. Besides, low concentrations are used for other metabolic bone diseases including Osteoporosis, Osteopenia, Paget's Disease, Fibrous Dysplasia, Imperfect Osteogenesis. (1)

The update relate relationship between dentistry and chronic treatment with antiresorptive drugs. According to the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons (AAOMS), MRONJ is defined as exposed or necrotic bone in the maxillofacial region that has persisted for more than 8 weeks in association with current or previous BPs or DS therapy and with a lack of head and neck radiotherapy.

AAOMS divided the MRONJ into 4 stages (0,1, 2 and 3) according to the clinical and radiological aspect of the osteonecrotic lesion:

- Stage 0: osteonecrotic lesion without sign-pathognomonic evidence of osteonecrosis.
- Stage 1: osteonecrotic lesion with clinical signs and absence of clinical symptoms.
- Stage 2: osteonecrotic lesion with sign and evident clinical symptoms.

- Estadío 3: lesión osteonecrótica con signo y sintomatología evidente que compromete a estructuras nobles: fracturas patológicas, anestesia del nervio dentario inferior, comunicación buco-nasal, comunicación buco-sinusal, fístulas cutáneas. (2)

**Palabras clave:** bifosfonatos (BPs), denosumab (DS), osteonecrosis maxilar asociada a drogas antirresortivas (MRONJ), oncología, osteoporosis.

- Stage 3: osteonecrotic lesion with signs and evident symptoms that involve noble structures: pathological fractures, anaesthesia of the lower dental nerve, oral-nasal communication, oral-sinus communication, skin fistulas. (2)

**Keywords**: bisphosphonate (BPs), denosumab (DS), medication related osteonecrosis of the Jaw (MRONJ), oncology, osteoporosis.

## CASO CLÍNICO




## RECOMENDACIONES

Las acciones terapéuticas preventivas son extremadamente importantes de llevar a cabo. Sin embargo, si la enfermedad de MRONJ es diagnosticada en estadios iniciales, posiblemente con maniobras atraumáticas (buches antisépticos, antibióticoterapia oportuna en interrelación con los médicos intervinientes) –excepto en estadios 3 que son de naturaleza irreversible–, es probable (en forma paliativa) instrumentar la terapéutica resectiva quirúrgico-odontológica como soporte a la patología osteonecrótica. (3-4)

Algunos reportes aconsejan *Drug Holiday* (vacaciones terapéuticas de antirresortivos y antiangiogénicos). No es prudente mantener esta postura, teniendo presente que el mecanismo farmacocinético de dichas drogas y que la acumulación intraósea es causa primaria para no aconsejar suspensión del tratamiento, ya que dicha concentración perduraría en el tiempo (concentración y tiempo dependiente del antirresortivo prescripto). (5) Por lo tanto, no sería aconsejable sugerirle al médico interviniente la suspensión de las drogas que son absolutamente necesarias para compensar a nuestros pacientes en su tratamiento sistémico, porque debido a su farmacocinética y farmacodinamia no aportaría ningún beneficio clínico odontológico. (6)

El Task Force ASMBR of MRONJ en el 2017 (7) propone un tratamiento conservador y la AAOMS, en 2014, adiciona la utilización de lavajes antisépticos y remoción de porciones óseas necróticas, dependiendo el estadio en el que se encuentre la patología del paciente. (5)

La AAOMS ofrece una postura quirúrgica en el caso de pacientes en estadio 3, proponiendo diferentes intervenciones: resección y colocación de fijación rígida; resección con colocación demorada de fijación rígida; resección con o sin fijación rígida con reemplazo de tejidos blandos mediante colgajos; resección y reemplazo de tejidos necróticos con colgajos de tejido blando (4) Aunque no existen reportes clínicos adecuados que demuestren cuál sería la conducta terapéutica más recomendable en este estadio.

Se debe tener en cuenta que la toma de muestra biópsica solo se recomienda en pacientes oncológicos cuando el médico tratante sospecha alguna clase de hipercalcemia maligna en los huesos maxilares, de lo contrario no es aconsejable abordar quirúrgicamente con fines diagnósticos, ya que existe la posibilidad de ampliar el lecho necrótico en caso de que el paciente padezca del cuadro infeccioso instalado o establecerlo como estímulo en la toma quirúrgica de tejido óseo maxilar. (7) De cualquier manera, se ha establecido el patrón histopatológico de MRONJ proponiendo que corresponde a un hueso con característica pagetoide que se desarrolla, en primera instancia, como un cuadro aséptico intraóseo y luego se torna séptico en contacto con la flora patológica oral. (8)

Algunos autores preconizan para el tratamiento la utilización de cámara hiperbárica (HBO2), ya que establece un gradiente de oxígeno propio. (9) Otros autores proponen la utilización de ozonoterapia o plasma rico en plaquetas (PRP) o plasma rico en fibrina (PRF). (10-11) Existe una técnica terapéutica conservadora para eliminar el tejido óseo necrótico como método alternativo de resección quirúrgica de las MRONJ que utiliza luz de baja potencia láser (Er: Yag laser y LLLT, Low-level laser theraphy). (11-12-13)

Existe la posibilidad terapéutica que consiste en la utilización de un aparato piezoeléctrico ultrasónico quirúrgico. (13) Otros autores presentaron la prescripción de teriparatide o combinación de pentoxifilina + vitamina E. (5) En el presente, respecto a las propuestas de tratamiento enunciadas publicadas en revistas de alto impacto, no se han registrado estudios de calidad metodológica que demuestren que alguna de estas conductas terapéuticas es más eficaz que las otras.

Es muy importante motivar a los pacientes para que cooperen con la higiene y otras habilidades necesarias para disminuir el riesgo de sobrecontaminación en lesiones MRONJ, asegurando así el éxito del tratamiento.

## DISCUSIÓN

El incremento de la frecuencia de osteonecrosis por el uso de drogas antirresortivas se ha asociado a la toxicidad de las células macrofágicas óseas. Actualmente se considera que MRONJ ocurre por una falla de la remodelación ósea. (14)

Es importante priorizar la continuidad de los antirresortivos en los tratamientos, aun en presencia de MRONJ. (16) Respecto a la ecuación costo-beneficio, el propósito terapéutico del tratamiento con antirresortivos nos inclina en la decisión de controlar las dificultades que puedan presentarse a nivel óseo oral. En ese caso, se deberá evaluar al paciente explicitando la ocurrencia de dicha lesión necrótica, evitando y controlando infecciones secundarias y previniendo la extensión de la lesión respecto al desarrollo de nuevas áreas necróticas mediante lavajes con diferentes antisépticos alternándolos quincenalmente (clorhexidine 0,12%, cloruro de cetilpiridino 0.5%, iodo povidona 10% y rifamicina 0,05%). (5-15)

Cuando el paciente presente signo-sintomatología general se impone la antibióticoterapia ya que la patología corresponde a una «osteomielitis crónica bioquímica». Dado a este hecho, su abordaje quirúrgico no sería oportuno debido al riesgo de ampliar las zonas necróticas por depósitos intraóseos longevos de las drogas antirresortivas (tiempo-dependiente). En estos casos se recomienda aguardar la exfoliación espontánea de los secuestros intraóseos que se produjeren ante la solución de continuidad entre tejido óseo sano y patológico sin necesidad de realizar ninguna maniobra quirúrgica. (3)

Los pacientes que serán prescriptos con antirresortivos deben ser cuidadosamente evaluados con el mismo protocolo y guía de prevención de osteoradionecrosis de pacientes sometidos a radioterapia de cabeza y cuello, donde solo está indicado realizar exodoncias en los casos de reagudizaciones graves y periódicas de focos sépticos dentales plausibles a diseminación. (16)

No es recomendable la colocación de implantes. En pacientes que recibieron tratamientos con antirresortivos, o que deban ser prescriptos con dicha droga en un futuro, aún no existe posibilidad diagnóstica certera de medición de riesgo previa al abordaje quirúrgico.

Se sabe que la remodelación de los maxilares es diez veces más acelerada que la de los huesos largos, y se

ha sugerido que esto sería más acelerado aún en el hueso perimplantario donde ocurre una remodelación funcional permanente (17-18).

La farmacocinética de las drogas antirresortivas afecta al osteoclasto (osteoclasto «apoptótico») (19-20-21) dificultando así, el recambio óseo perimplantar a largo plazo. Por este motivo, el pronóstico de los implantes a mediano y a largo plazo podrían estar comprometidos.

Es sabido que la MRONJ se refleja anatómicamente en 62,3% en maxilar inferior, 29,4% en maxilar superior, y 8,3% en ambos maxilares en caso de pacientes con alta morbilidad oncológica. También se puede asegurar que MRONJ se produce en forma espontánea en un 25% (pacientes oncológicos) e inducida por manipulación ósea: 75% (exodoncias: 79%, implantología: 18,75%; °). (22)

Es importante destacar que no hay ninguna restricción para realizar la remoción de caries y posteriores obturaciones plásticas, tratamientos endodónticos (de preferencia en esta población de pacientes para evitar o posponer exodoncias, en caso de que esté indicado). Respecto a la periodoncia, es importante mantener el control de la placa supragingival y evitar tratamientos que impliquen terapéuticas subgingivales o que involucren manipulación ósea directa (3).

## CONCLUSIÓN

De los resultados encontrados y de los publicados en la bibliografía, se desprende que la interacción entre profesionales de la salud es fundamental, ya que la prevención de la MRONJ es mejor que el tratamiento. En este sentido, es recomendable la evaluación dental previa de los pacientes, con el objeto de realizar intervenciones odontológicas antes de instaurar el tratamiento crónico con drogas antirresortivas.

De los tratamientos sugeridos se desprende que, ante el diagnóstico de MRONJ, la actitud terapéutica se consolide en maniobras no invasivas con respecto a la manipulación del tejido óseo, realizando los controles clínicos pertinentes con motivo de evitar la diseminación sistémica hacia planos profundos, debido a su farmacocinética de acumulación ósea (que podrían condicionar un cuadro de septicemia en los pacientes afectados) interaccionando con el médico tratante ante cierta eventualidad de reagudización de las lesiones que afecten la salud general del paciente.

Existe la necesidad de no suspender la medicación antirresortiva necesaria, de acuerdo con el criterio médico, para compensar la morbilidad de la patología, tanto en pacientes osteoporóticos como oncológicos. En ese sentido, de acuerdo con la farmacocinética de BPs, su acumulación no aportaría mayor beneficio terapéutico odontológico. En caso de DS, a pesar de que su farmacodinamia es reversible, ante el pedido de suspensión de dicha droga por prescripción osteoporótica, nuestros pacientes presentarían un cuadro de disminución de masa ósea abrupta con la consecuente morbilidad de su patología osteoporótica. Es sabido que, en pacientes oncológicos, la suspensión de antirresortivos incitaría a la propagación metastásica.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Marx, Robert E., DDS. Oral and Intravenous Bisphosphonate-Induced Osteonecrosis of the Jaws, History, Etiology, Prevention and Treatment. Quintessence Publishing Co; Canada; Canadian consensus; 2007.

2. Ruggiero, S.L., et al., American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw--2014 update. J Oral Maxillofac Surg, 2014; 72(10): p. 1938-56.

3. Picardo SN., Rey EA., "Clinical Healthcare Protocol for Bisphosphonate Related Osteonecrosis Of The Jaw" International Journal Of Dentistry And Oral Health; 2017; 3; 42-44.

4. Fleisher KE; Kontio R; Otto S; Antiresortive drug-related ostenecrosis of the jaw (ARONJ)- a guide to research. AOCMF; 2016; Switzerland.

5. Ruggiero S, Saxena D, Tetradis S, Aghaloo T, Ioannidou E. Task Force on Design and Analysis in Oral Health Research: Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw. JDR Clin Trans Res. 2018;3(3):222-225.3.

6. Picardo, SN., Rodriguez Genta SA., Rey EA., Osteonecrosis maxilar asociada a bifosfonatos en pacientes osteoporóticos. Revista Española de Cirugía Oral y Maxilofacial, 2015; 37(2): p. 103-107.

7. Khan, A.A., et al., Case-Based Review of Osteonecrosis of the Jaw (ONJ) and Application of the International Recommendations for Management from the International Task Force on ONJ. J Clin Densitom, 2017; 20(1): p. 8-24.

8. Paparella M L, Brandizzi D, Santini Araujo E, Cabrini RL. Osteonecrosis of the Jaw Associated with Bisphosphonates. A. Histopathological Study of 24 Cases. JMS Dent. 2014; 2(3): 1037.

9. Freiberger J, Feldmeier J. Evidence Supporting the Use of Hyperbaric Oxygen in the Treatment of Osteoradionecrosis of the Jax. J. Oral Maxillofac. Surg. 2010; 68: 1903-1906.

10. Del Fabbro M, Gallesio G, Mozzati M. Autologous platelet concentrates for bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw treatment and prevention. A systematic review of the literature. European Journal of Cancer, 2015; 51: 62-74.

11. Fornaini C, Cella L, Oppici A, et al. Laser and Platelet-Rich Plasma to treat Medication-Related Osteonecrosis of the Jaws (MRONJ): a case report. Laser Ther. 2017;26(3):223-227.

12. Vescovi P, Manfredi M, Merigo E, Meleti M, Fornaini C, Rocca JP, Nammour S. Surgical approach with Er: YAG laser on osteonecrosis of the jaws (ONJ) in patients under bisphosphonate therapy (BPT). Laser Med Sci. 2010; 25: 101-113.

13. Belir AS, Emes Y, Aktas I, Aybar B, Issever H, Molinas Mandel N, Cetin O, Oncu B. Bisphosphonate-related osteonecrosis: laser-assisted surgical treatment or conventional surgery? Laser Med Sci; 2011; 2: 815-823.

14. Katsarelis H, Shah NP, Dhariwal DK, Pazianas M. Infection and Medication-related Osteonecrosis of the Jaw. Journal of Dental Research. 2015; 94: 534-539.

15. Kim, K.M., et al., Medication Related Osteonecrosis of the Jaw: 2015 Position Statement of the Korean Society for Bone and Mineral Research and the Korean Association of Oral and Maxillofacial Surgeons. J Bone Metab, 2015; 22(4): p. 151-65.

16. Yoneda, T., et al., Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: position paper from the Allied Task Force Committee of Japanese Society for Bone and Mineral Research, Japan Osteoporosis Society, Japanese Society of Periodontology, Japanese Society for Oral and Maxillofacial Radiology, and Japanese Society of Oral and Maxillofacial Surgeons. J Bone Miner Metab, 2010; 28(4): p. 365-83.

17. Bagan J, Scully C, Sabater V, Jimenez Y. Osteonecrosis of the jaws in patients treated with intravenous bisphosphonates (BRONJ): A concise update. Oral Oncol. 2009; 45: 551-554.

18. Cabrini RL. Anatomía Patológica Bucal. Editorial Munid. S.A.I.C. y F. Buenos Aires Argentina. 1980.

19. Chiapinotto Boff R, Gocalves Salum F, Figueiredo M.A, Cherubini K. Important aspects regarding the role of microorganisms in bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. Oral Biology; 2014; 59: 790-799.

20. Escudero ND, Mandalunis PM. Influence of bisphosphonate treatment on medullary macrophages and osteoclasts: an experimental study. Bone Marrow Res. 2012; 2012:526236.

21. Limones A, Sáez-Alcaide LM, Díaz-Parreñp SA, Helm A, Bornstein M, Molinero-Mouelle P. Medication-related osteonecrosis of the jaws (MRONJ) in cancer patients treated with denosumab Vs zoledronic acid: A systematic review and meta-analysis; Med Oral Patol Cir Bucal; 2020; 1;25 (3): 326-33.

22. Picardo SN; Rey E; Osteonecrosis of The Jaw In Patients Undergoing Long-term Treatment With Bisphosphonates: Incidence And Associated Characteristics; Journal Of Clinical And Medical Case Study; 2017; 2; 48-54.

***Agradecimientos***

*Al Prof. Dr. Yuri Turanza: no solo por el aporte del caso clínico que fue presentado en este artículo, sino por trasladar el incentivo de continuar realizando tareas de investigación clínica. También como mentor docente, ya que continuamos nutriéndonos de su esencia.*