Agentes antirresortivos y antiangiogénicos y su relación con la osteonecrosis de los maxilares asociada a medicamentos

Antiresorptive and antiangiogenic agents and their relationship with osteonecrosis of the jaws related to medication

Presentado: 24 de mayo de 2019
Aceptado: 24 de julio de 2019

María Sol Puche, Celeste Campagna Astié, Melisa Fontana, Eliana Jorquera, Gabriela Alonso, Guillermo Caputo, Fabio Sansone, Mariana Porcel, Cecilia Aguado

Residencia de Odontología Preventiva y Social, Centro Odontológico, Obra Social de los Empleados Públicos (OSEP), Mendoza, Argentina

Resumen

El objetivo de este trabajo es revisar los conocimientos actuales sobre el manejo clínico-odontológico de pacientes que consumen medicamentos antirresortivos y medicamentos antiangiogénicos o quimioterapéuticos, en relación con la prevención y/o el tratamiento de la osteonecrosis de los maxilares asociada a medicamentos. Se evaluaron similitudes y diferencias entre los bifosfonatos, denosumab y medicamentos antiangiogénicos, así como el manejo clínico de pacientes, vacaciones de medicamentos y el manejo de osteonecrosis de los maxilares ya instalada. Se encontraron similitudes en la presentación clínica, la prevención, el uso de antibioticoterapia antes de procedimientos invasivos y el tratamiento de la osteonecrosis ya instalada. Entre las diferencias, podemos mencionar que el tratamiento quirúrgico respondería mejor en pacientes medicados con denosumab o antiangiogénicos, y su suspensión sería más efectiva si se iniciara un proceso de osteonecrosis, al igual que su tasa de resolución. En cuanto a las vacaciones de medicamentos, no hay datos concluyentes para guiar esta decisión, al igual que no existe un protocolo clínico de atención en pacientes que consumen denosumab o antiangiogénicos.

Palabras clave: Antiangiogénicos, bifosfonatos, denosumab, osteonecrosis de los maxilares.

Abstract

The aim of this study is to review the currents knowledge about the clinical and dental management of patients who consume antiresorptive and antiangiogenic agents or chemotherapeutic drugs, in relation to the prevention and/or treatment of osteonecrosis of the jaws related to medication. Similarities and differences between bisphosphonates, denosumab and antiangiogenic medications were evaluatted, as well as the clinical management of patients, drugs holidays and management of osteonecrosis of the jaws already setted. Similarities were found in the clinical presentation, prevention, use of antibiotic therapy before invasive procedures and the treatment of osteonecrosis already installed. Regarding the differences, we can mention that the surgical treatment would be better in patients medicated with denosumab or antiangiogenics and its suspension would be more effective if an osteonecrosis process is initiated, as well as its resolution rate. There are no conclusive data about drug holidays to guide this decision, and no clinical protocol of care in patients who consume denosumab or antiangiogenic agents.

Key words: *Antiangiogenic, bisphosphonates, denosumab, osteonecrosis of the jaws.*

Introducción

En 2014, la Asociación Americana de Cirugía Oral y Maxilofacial (AAOMS) reemplazó la denominación "osteonecrosis asociada a bifosfonatos" por la de "osteonecrosis de los maxilares asociada a medicamentos (MRONJ)" para incluir los casos de pacientes tratados con denosumab y los que surgen luego de la administración de fármacos antiangiogénicos y terapias dirigidas.[1]

Los fármacos involucrados en la etiopatogenia de MRONJ pertenecen a dos categorías principales: los antirresortivos y los antiangiogénicos.[2]

Los medicamentos antirresortivos incluyen los bifosfonatos (BP) y el denosumab; y entre los fármacos antiangiogénicos se encuentran los siguientes: bevacizumab, sunitinib, everolimus, talidomida, aflibercept.[2]

Si bien existe conocimiento acerca del manejo clínico odontológico de pacientes que consumen BP, en la actualidad se sabe de casos de MRONJ causada por otros medicamentos, como el denosumab (un anticuerpo monoclonal anti-RANKL) y los antiangiogénicos; por lo que surge la necesidad de realizar una revisión de la literatura sobre el manejo clínico-odontológico adecuado de pacientes que utilizan estas medicaciones.

Desarrollo

Fármacos antirresortivos

Bifosfonatos (BP). Son fármacos análogos sintéticos del pirofosfato, que regulan el metabolismo óseo del calcio y del fósforo, uniéndose a la hidroxiapatita e inhibiendo su reabsorción por los osteoclastos. Están indicados en pacientes con osteoporosis, enfermedad de Paget, hipercalcemia maligna, enfermedad ósea metastásica y mieloma múltiple, entre otros. La vida media de los BP en circulación es bastante corta, oscila entre 30 minutos y 2 horas; sin embargo, una vez que se han incorporado al tejido óseo, pueden persistir más de 10 años. Esta característica constituye una variable determinante para su poder residual. La osteonecrosis es un efecto secundario grave del uso de BP.[1]

Denosumab. Es un agente modificador óseo que reduce el riesgo de eventos relacionados con el esqueleto (SRE, por su sigla en inglés, *skeletal-related events*) en pacientes con metástasis óseas de tumores sólidos, y generalmente es bien tolerado. Sin embargo, la hipocalcemia, la MRONJ y la fractura atípica son efectos potenciales e importantes de la terapia con denosumab.[3] En cuanto a su mecanismo de acción, la remodelación ósea normal es un equilibrio entre la reabsorción ósea y la formación ósea, mediada por la función y la supervivencia de los osteoclastos. En pacientes con metástasis óseas, los factores liberados por las células tumorales dan como resultado la desregulación de la vía de señalización RANK-RANKL, lo que conduce a la destrucción ósea.[3] La inhibición de RANKL mediada por denosumab suprime el desarrollo y la función de los osteoclastos, lo que a su vez reduce la destrucción ósea inducida por el cáncer y disminuye el crecimiento del tumor óseo.[3] Este medicamento produce una desactivación no reversible de los osteoclastos que persiste hasta la muerte celular de estos. En general, el efecto del fármaco es de 2 a 5 meses de duración después de la administración, con una vida media de aproximadamente 25 días.[3]

Fármacos antiangiogénicos

Están indicados para el tratamiento de patologías oncológicas, ya que inhiben diversos mecanismos implicados en la neoangiogénesis tumoral. Estos medicamentos no tienden a acumularse en el hueso.[2]

Bevacizumab. Es un medicamento que reduce la acción de los inhibidores del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y produce disminución de la angiogénesis. El factor VEGF es esencial para la formación, la autorregulación y la supervivencia de los osteoclastos. Por lo tanto, cualquier alteración de este factor da como resultado una disminución en la capacidad de reparación ósea.[1]

Aflibercept. Es otro agente potencialmente capaz de inducir MRONJ. Se trata de un medicamento antiangiogénico con un mecanismo de acción diferente al de bevacizumab, siendo un receptor de VEGF señuelo soluble. Aflibercept ha sido aprobado para el tratamiento de cáncer colorrectal avanzado. Se han reportado 6 casos de MRONJ entre pacientes tratados con aflibercept, 3 de los cuales recibían también BP.[1]

Talidomida. Este medicamento y sus análogos (lenalidomida y pomalidomida) tienen efecto antiangiogénico. Han sido adoptados, mayormente, para el tratamiento de pacientes con mieloma, una población que recibe en gran parte bifosfonatos orales y, por consiguiente, con riesgo de MRONJ.[1]

Sunitinib. Es un medicamento oral que reduce la angiogénesis. Inhibe la señalización celular al unirse a múltiples receptores de la tirosina quinasa (RTK). Los inhibidores de la RTK se dirigen a los macró-

fagos que luego tienen un efecto sobre los monocitos para inhibir el osteoclasto dentro del circuito de retroalimentación del desarrollo osteoclástico.[4] Una publicación de 2011 describe un caso de MRONJ en un paciente tratado con sunitinib sin BP. La combinación de sunitinib con BP intravenosos aumenta el riesgo de desarrollar MRONJ, en comparación con el uso de cualquier fármaco por separado, con una incidencia de 0,9-2,4%.[5] Se han propuesto dos posibles razones para explicar la sinergia entre BP y sunitinib. Por un lado, sunitinib causa mucositis oral en un 10-30% de los pacientes, lo que aumenta la susceptibilidad de la mucosa o encía a la acción de los BP. Por otro lado, la combinación de estos dos fármacos provoca una alteración en la curación de lesiones orales en áreas de mayor vascularidad y un mayor riesgo de MRONJ.[5]

Everolimus, *temsirolimus*. Son medicamentos inhibidores del complejo mTOR (diana de la rapamicina en mamíferos). Se administran, en gran medida, como agentes inmunosupresores, así como contra el cáncer y para la prevención del rechazo de órganos sólidos. Se ha reportado un caso de MRONJ en un paciente con carcinoma de células renales nunca tratado con BP, después de la terapia con temsirolimus.[1] En la literatura han sido informados pocos casos de MRONJ después del tratamiento con everolimus junto con BP.[1]

Frecuencia y factores de riesgo de MRONJ

La frecuencia de la MRONJ en pacientes que reciben dosis oncológicas de BP o denosumab se estima en 1-15%, y la frecuencia en la población de pacientes con osteoporosis que reciben dosis mucho más bajas de BP o denosumab, en 0,001-0,01%.[6]

Los factores de riesgo para desarrollar MRONJ pueden ser sistémicos o locales. Los factores de riesgo sistémicos incluyen el uso concomitante de corticosteroides y/o antiangiogénicos, quimioterapia, alto consumo de alcohol, tabaquismo, anemia comórbida y diabetes. Los factores de riesgo locales, la cirugía de implantes dentales, la extracción dental, la infección oral y el uso de prótesis removibles. Se ha demostrado el vínculo entre la enfermedad periodontal y el desarrollo de MRONJ.[2]

Tratamiento de MRONJ

La AAOMS establece que los objetivos del tratamiento son eliminar el dolor, controlar la infección del tejido blando y duro, y minimizar la progresión o el acontecimiento de necrosis ósea.[7] Entre las alternativas, existen dos tipos de abordajes: conservador y quirúrgico, según el estadio de MRONJ.

Los diferentes abordajes terapéuticos dependen del estadio de la lesión. En la tabla 1, se describen los distintos estadios de la osteonecrosis de los maxilares según la AAOMS.[8]

Manejo conservador. Las terapias conservadoras en uso actualmente incluyen antimicrobianos tópicos, antibióticos orales e intravenosos, otros medicamentos y oxígeno hiperbárico (HBO).

- Antimicrobianos tópicos: gluconato de clorhexidina al 0,12%. Se recomienda para el tratamiento de la enfermedad en estadios 0 y 1 como una terapia singular. Para etapas más avanzadas, se combina con otras terapias conservadoras y quirúrgicas.[7]
- Antibióticos vía oral: los microrganismos colonizadores de las lesiones de MRONJ son comúnmente susceptibles a la penicilina; por lo tanto, esta sigue siendo la primera opción de antibióticos. Otras alternativas son clindamicina, fluoroquinolonas y/o metronidazol. Hay consenso en recomendar 2 semanas de tratamiento para pacientes con enfermedad en estadio 1 persistente, y de 4 a 6 semanas para casos más graves.[7]
- Antibióticos endovenosos: cuando se han agotado todos los agentes antimicrobianos orales disponibles y no existe una opción menos invasiva, hay autores que sugieren emplearlos a largo plazo (6 semanas), de forma endovenosa.[7]

Tabla 1. Estadios de osteonecrosis de los maxilares según la AAOMS.[8]

En riesgo	No hay hueso necrótico aparente. Pacientes asintomáticos que han sido tratados con bifosfonatos intravenosos (IV) o terapia antirresortiva o antiangiogénica oral.
Estadio 0	Sin evidencia clínica de hueso necrótico, con presencia de síntomas no específicos o con algunos hallazgos clínicos y radiográficos.
Estadio 1	Hueso expuesto y necrótico o una fístula que proviene del hueso en pacientes que son asintomáticos y no tienen evidencia de infección.
Estadio 2	Hueso expuesto y necrótico o una fístula que proviene del hueso, con sintomatología y evidencia de infección.
Estadio 3	Presencia de uno de los siguientes signos: Hueso necrótico expuesto que se extiende más allá de la región del hueso alveolar. Fractura patológica. Fístula extraoral. Comunicación nasal oral o antral oral. Osteólisis que se extiende hasta el borde inferior de la mandíbula o suelo sinusal.

Otras alternativas de tratamiento conservador son:

- Teriparatida: es un medicamento que estimula a los osteoclastos induciendo la formación de hueso nuevo, provoca la progresión de la separación del secuestro seguida por la cobertura de la mucosa normal del hueso expuesto,[9] y puede mostrar un gran efecto cuando se asocia al desbridamiento quirúrgico. Una desventaja es que este medicamento está contraindicado en pacientes con cáncer metastásico debido a su participación en la promoción de la metástasis. El tratamiento de la MRONJ con este medicamento está siendo investigado.[10]
- Oxigenoterapia hiperbárica: esta terapia proporciona mayor oxígeno a los tejidos con vascularización deteriorada, revierte la función de leucocitos y también suministra oxígeno y nitrógeno. No suele usarse como tratamiento único, sino como complemento quirúrgico. Sin embargo, la utilidad clínica de este tratamiento no es clara.[7]

Manejo quirúrgico. Los pacientes con enfermedad en las etapas 0 y 1 generalmente no justifican una intervención quirúrgica, debido a que se benefician del tratamiento conservador. Se ofrece tratamiento quirúrgico cuando la enfermedad avanza hasta el punto en el que los síntomas no se controlan con terapias conservadoras. Independientemente de la etapa de la enfermedad, siempre debe eliminarse cualquier secuestro óseo necrótico móvil.[7]

La decisión sobre la intervención quirúrgica depende del estado médico del paciente, las comorbilidades, el nivel de dolor, sus objetivos de tratamiento y la extensión de la enfermedad. El debridamiento y la resección marginal se refieren a la extirpación del hueso necrótico, principalmente en el alvéolo, con el objetivo de mantener un borde inferior intacto de la mandíbula. La resección segmentaria, por otro lado, se refiere a la extracción en bloque del hueso afectado, incluido el borde inferior de la mandíbula, con un defecto de continuidad resultante. Se han encontrado tasas de éxito más altas cuando se combinó el desbridamiento con el cierre de tejidos blandos primarios de múltiples capas, y se ha considerado que la incapacidad de lograr un cierre adecuado de los tejidos blandos produce resultados quirúrgicos adversos. El éxito del desbridamiento o la resección marginal pueden verse limitados por la dificultad de diferenciar el hueso sano del enfermo. La extracción inadecuada del hueso afectado aumenta la recurrencia de MRONJ. Todos los tejidos duros y blandos resecados deben enviarse para un examen histopatológico, así como para el cultivo y las sensibilidades, a fin de poder indicar un tratamiento antibiótico adecuado. Los tratamientos complementarios, que incluyen plasma autólogo rico en plaquetas y terapia con láser de bajo nivel, han sido utilizados junto con el desbridamiento quirúrgico para mejorar la curación posoperatoria.[7]

En términos del manejo quirúrgico de la MRONJ, técnicas innovadoras como la cirugía ósea piezoeléctrica ultrasónica han producido resultados alentadores, combinando un acceso quirúrgico menos invasivo y un proceso de curación superior. Sin embargo, es preciso investigar más esta técnica.[9]

La terapia con láser de bajo nivel representa un enfoque mínimamente invasivo y parece bioestimular la cicatrización de la MRONJ.[9]

Vacaciones de medicamentos. El objetivo de esta ventana biológica es reducir el riesgo de un evento adverso antes de un procedimiento dental quirúrgico. La suspensión temporal de los medicamentos relacionados con la MRONJ debe ser compatible con la patología de base y debe estar autorizada por el prescriptor. Hasta la fecha, no hay evidencia científica que confirme la validez del receso farmacológico.[2]

Consideraciones y recomendaciones clínicas para la prevención de MRONJ

Los estudios coinciden en que la administración tanto de BP como de denosumab se relaciona con la aparición de MRONJ. También se informaron casos de MRONJ después de la administración de agentes antiangiogénicos o quimioterapéuticos, sin la administración necesariamente simultánea de agentes antirresortivos.[9] Por lo tanto, la exposición a estos medicamentos es el principal factor de riesgo de MRONJ, el cual aumenta con una administración más frecuente, una dosis más alta y una duración más prolongada del tratamiento.[11]

En cuanto a las similitudes de los BP y el denosumab, se pueden mencionar las siguientes:

- La presentación clínica de la MRONJ es bastante similar tanto para los BP como para el denosumab, ya que involucran las mismas áreas afectadas de la mandíbula y se relacionan a los mismos factores predisponentes.[9] Todavía no hay suficientes datos que permitan hacer una comparación sobre las características de imagen y las histopatológicas.[12]
- La implementación de medidas preventivas es idéntica para ambos tipos de terapia. El grupo de trabajo internacional de la MRONJ recomienda mantener una buena higiene oral, realizar visitas al odontólogo cada 6 meses

(o según lo recomendado, en función al riesgo de enfermedad oral), prestaciones dentales de rutina (limpiezas, endodoncias, restauraciones, etc.) y dejar de fumar. Si es posible, antes de comenzar la administración de BP o denosumab en pacientes con cáncer o con osteoporosis, debe completarse un examen dental detallado con toma radiográfica, así como cualquier cirugía dental debe realizarse antes de comenzar con las dosis.[6]

- Las extracciones dentales en pacientes que reciben tratamiento con denosumab o BP, especialmente en los oncológicos, deben realizarse bajo profilaxis antibiótica (por ejemplo, amoxicilina más ácido clavulánico).[11]
- La enfermedad periodontal debe tratarse antes de comenzar con dosis oncológicas de BP o denosumab.[6]

En cuanto a las diferencias entre los BP y el denosumab, podemos destacar:

- La terapias con denosumab han mostrado una eficacia superior y una mejor tolerabilidad, con la ventaja de que no se conoce toxicidad renal y presenta menos reacciones de fase aguda en comparación con los BP.[3] Por esta razón, se ha extendido su uso.
- Actualmente, se recomienda al médico tratante considerar la interrupción de la medicación, ya que esta no genera efectos beneficiosos en los pacientes osteoporóticos luego de un consumo superior a 5 años. A veces estos medicamentos son consumidos durante 10 años sin ningún beneficio, exceptuando los casos en los que los pacientes sufrieran alguna fractura antes o durante la terapia, o que el riesgo de fractura fuera alto. No pueden hacerse recomendaciones para el ibandronato y el denosumab.[10] La interrupción del tratamiento con denosumab recientemente ha planteado algunas preocupaciones, ya que se han notificado casos de fracturas vertebrales después de la interrupción, lo que podría sugerir un efecto rebote.[11]
- Los BP presentan una vida media larga (10-12 años);[2] el denosumab, en cambio, tiene una vida media de aproximadamente 28-32 días,[2] por lo que su efecto se revierte más rápidamente al suspender el tratamiento.[13] En el caso de este último, se ha informado que el cese de la actividad de los osteoclastos se produce dentro de las 6 horas posteriores a la inyección subcutánea y vuelve a su función normal aproximadamente a los 6 meses.[14]
- El depósito óseo varía, ya que el denosumab no es depositado en el hueso, y después de su discontinuación no persiste en el torrente sanguíneo, como ocurre con los BP. Esto permite que la suspensión de estos fármacos en casos de inicio de MRONJ sea más efectiva en términos de curación que la suspensión de BP.[5]
- Los implantes dentales realizados durante o después del tratamiento con BP son un factor de riesgo potencial para MRONJ. Se desconoce si lo son en pacientes que reciben denosumab. Los implantes no están recomendados en pacientes con cáncer que reciben tratamiento antirresortivo, en esos casos conviene tomar medidas dentales alternativas. Por otro lado, en pacientes con osteoporosis, los implantes dentales pueden realizarse en casos en que los médicos y los odontólogos consideren que sean esenciales para mejorar la salud sistémica y oral.[12]
- La tasa de resolución de la MRONJ puede ser más rápida en aquellos pacientes tratados con denosumab, en comparación con los que reciben BP; sin embargo, se requieren más estudios.[6]
- La suspensión de denosumab después de la aparición de MRONJ ha mostrado ser una medida que evita la exacerbación del estadio inicial, pero no invierte la MRONJ ya instalada.[10]

En cuanto a la MRONJ asociada a agentes antiangiogénicos o quimioterapéuticos:

- El nivel de evidencia que apoya la asociación de medicamentos antiangiogénicos con el desarrollo de MRONJ se basa principalmente en informes de casos (evidencia de nivel V). Si bien la FDA ha emitido un aviso de MRONJ solo para bevacizumab y sunitinib, continúa la preocupación por un riesgo potencial similar asociado con varios otros medicamentos dentro de la misma clase, que tienen un mecanismo de acción similar. Se necesitarán más estudios prospectivos controlados para caracterizar el riesgo de necrosis de los maxilares asociada con estos agentes.[11]
- En relación con el bevacizumab, los estudios demuestran que el uso concomitante con bifosfonatos aumenta significativamente el riesgo de MRONJ, en comparación con el uso de bevacizumab y BP por separado. En 2010, un estudio retrospectivo reveló un riesgo muy bajo después de bevacizumab solo (0,3-0,4%), y combinado con bifosfonatos, el riesgo aumentó (0,9-2,4%).[1]

- El aflibecept es otro medicamento que presenta potencial relación con la MRONJ, sin embargo faltan estudios para afirmarlo.[1]
- La combinación de sunitinib con BP intravenosos aumenta el riesgo de desarrollar MRONJ, en comparación con el uso de cualquier fármaco por separado. Esto se debe a la capacidad de este medicamento de causar mucositis oral, que aumenta la susceptibilidad de la mucosa o las encías a la acción de los BP.[5]
- En la literatura, son pocos los casos de MRONJ después del tratamiento con everolimus junto con BP.[1]
- Talidomida y los análogos (lenalidomida y pomalidomida) han sido adoptados en gran medida para el tratamiento de pacientes con mieloma, una población que en gran parte recibe BP y, por consiguiente, en riesgo de MRONJ por su efecto de antiangiogénesis.[1]

Consideraciones y recomendaciones clínicas para el tratamiento de MRONJ instalada

En ausencia de lesiones debilitantes, para el dolor o infección se aconseja la terapia conservadora con una higiene bucal óptima, enjuagues antimicrobianos, antibióticos tópicos y antibióticos sistémicos.[15]

Para las lesiones que no responden, la cirugía es una opción, e incluye ostectomía de la zona afectada con márgenes de resección que se extienden en el hueso de aspecto normal adyacente. El cierre de los tejidos debe ser libre de tensión, sin bordes afilados subyacentes de los huesos que puedan conducir a la ruptura de la mucosa.[15]

Diversos autores coinciden en que los efectos del denosumab se revierten rápidamente con la suspensión del tratamiento.[11-13]

Una peculiaridad de estas nuevas clases de medicamentos antiangiogénicos es su farmacodinámica (sin acumulación ósea) y una vida media más corta, de alrededor de 40-50 días, para bevacizumab, y 7 días para sunitinib, aflibercept, everolimus. En consecuencia, en caso de inicio de MRONJ, con el acuerdo entre oncólogo y odontólogo es posible planificar su suspensión en vistas de una resolución de la MRONJ.[1-16-17]

Se necesitan más investigaciones para definir mejor el papel de la teriparatida y la oxigenoterapia hiperbárica en el tratamiento de la MRONJ.

El riesgo de desarrollar MRONJ con estos tratamientos aumenta con la administración más frecuente, una dosis más alta por administración (por ejemplo, dosis utilizadas en el contexto metastásico versus las empleadas en el de la osteoporosis) y una duración más prolongada del tratamiento. Los datos no apoyan ninguna diferencia entre el denosumab y los BP en cuanto al tiempo de inicio de MRONJ.

Consideraciones y recomendaciones clínicas para las vacaciones de medicamentos

En la tabla 2 se resumen las propuestas de diferentes autores en relación con la suspensión de los diferentes medicamentos para prevenir la aparición de MRONJ.

Existen discusiones en la literatura acerca de la suspensión temporal de medicamentos relacionados con la MRONJ. A diferencia de los BP, el denosumab no se incorpora al hueso, por lo tanto los efectos en el recambio óseo son rápidamente reversibles con su suspensión, y el efecto en la remodelación ósea parece disminuir dentro de los 6 meses posteriores al cese del tratamiento. Sin embargo, se han notificado algunos casos de fracturas vertebrales clínicas después de su interrupción, lo que sugiere un posible efecto rebote.[11,18]

Tabla 2. Recomendaciones de vacaciones de medicamentos para la prevención de MRONJ.

Autores	Recomendaciones sobre suspensión y reanudación
Fusco *et al*.[1] Di Fede *et al*.[2]	Pacientes no oncológicos: *Bifosfonatos*:* 1 semana antes; 4-6 semanas después. *Denosumab*:** no se suspende. Pacientes oncológicos: *Bifosfonatos*: 1 semana antes; 4-6 semanas después. *Denosumab*: 1 semana antes; 4-6 semanas después. *Bevacizumab*: 6-7 semanas antes; 4-6 semanas después. *Sunitinib*: 1 semana antes; 4-6 semanas después. *Everolimus*: 1 semana antes; 4-6 semanas después.
Otto *et al*.[11]	*Bifosfonatos* y *denosumab*: pacientes oncológicos; se suspende 2-3 meses antes de la intervención quirúrgica.
Yoneda *et al*.[12]	*Bifosfonatos*: pacientes con osteoporosis medicados más de 4 años, sin riesgo de fractura y con riesgo de MRONJ; se suspende 2 meses antes de la cirugía. *Denosumab*: pacientes con osteoporosis; no se suspende.

* Administrados por más de tres años y en presencia de otros factores de riesgo sistémicos.

** La suspensión no es necesaria gracias a la latencia entre las administraciones de medicamentos. Es útil realizar procedimientos invasivos entre el primer y el tercer mes desde la última administración, a fin de garantizar un período adecuado para la curación antes de la siguiente dosis.[2]

El tratamiento con denosumab debe cesar cuando se confirme un diagnóstico de MRONJ. Después de un seguimiento cuidadoso de la resolución de la MRONJ, y en consulta con el cirujano y el médico, se puede considerar el reinicio del denosumab cuando se produce una progresión de la enfermedad de base, sin síntomas nuevos relacionados con el hueso. Sin embargo, no encontramos datos publicados ni guías para reintroducir denosumab.[3-6]

Conclusiones

La presentación clínica de la osteonecrosis de los maxilares asociada a medicamentos es similar en pacientes tratados con bifosfonatos, denosumab y antiangiogénicos; así como también lo es la prevención y el uso de antibioticoterapia antes de tratamientos invasivos.

El denosumab y los medicamentos antiangiogénicos no son depositados en el tejido óseo por largos períodos, por lo cual su suspensión es más efectiva si se inicia un proceso de osteonecrosis, al igual que su tasa de resolución.

La combinación de bifosfonatos y antiangiogénicos aumenta el riesgo de osteonecrosis. No se encontraron diferencias en cuanto al tratamiento de la patología ya instalada, sin embargo el tratamiento quirúrgico respondería mejor en pacientes medicados con denosumab y antiangiogénicos, debido a la ausencia de acumulación ósea en el tiempo.

En cuanto a las vacaciones de medicamentos, no hay datos concluyentes para guiar esta decisión.

No se encontró evidencia que establezca un protocolo clínico de atención en pacientes que consumen denosumab o antiangiogénicos.

Los autores declaran no tener conflictos de interés en relación con este estudio y afirman no haber recibido financiamiento externo para realizarlo.

Referencias

1. Fusco V, Santini D, Armento G, Tonini G, Campisi G. Osteonecrosis of jaw beyond antiresorptive (bonetargeted) agents. New horizons in oncology. *Expert Opin Drug Saf* 2016;15:925-35.
2. Di Fede O, Panzarella V, Mauceri R, Fusco V. The dental management of patients at risk of medication-related osteonecrosis of the jaw. New paradigm of primary prevention. *Biomed Res Int* 2018;2684924.
3. Pittman K, Antill Y, Goldrick A. Denosumab. Prevention and management of hypocalcemia, osteonecrosis of the jaw and atypical fractures. *Asia Pac J Clin Oncol* 2017;13:266-76.
4. Hellstein J. Osteochemonecrosis. An overview. *Head Neck Pathol* 2014;8:482-90.
5. Ramírez L, López-Pintor R, Casañas E. New non-bisphosphonate drugs that produce osteonecrosis of the jaws. *Oral Health Dent* 2015;13:385-93.
6. Khan A, Morrison A, Kendler D, Rizzoli R, Hanley DA, Felsenberg D, *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;20:8-24.
7. Bradford W, O'Ryan F. Management of medication-related osteonecrosis of the jaw. *Oral Maxillofacial Surg Clin North Am* 2015;27:517-25.
8. Ruggiero SL, Dodson TB, Fantasia J, Goodday R, Aghaloo T, Mehrotra B, *et al*. Medication-related osteonecrosis of the jaw. *J Oral Maxillofac Surg* 2014;1938-56.
9. Eleutherakis-Papaiakovou E, Bamias A. Antiresorptive treatment-associated ONJ. *Eur J Cancer Care (Engl)* 2017;26:12787.
10. Kagami H, Inoue M, Kobayashi A, Taguchi A, Li X, Yoshizawa M. Issues with the surgical treatment of antiresorptive agentrelated osteonecrosis of the jaws. *Oral Dis* 2018;24:52-6.
11. Otto S, Pautke C, Van den Wyngaert T, Niepel D, Schiødt M. Medication-related osteonecrosis of the jaw. Prevention, diagnosis and management in patients with cancer and bone metastases. *Cancer Treat Rev* 2018;69:177-87.
12. Yoneda T, Hagino H, Sugimoto T, Ohta H, Takahashi S, Soen S, *et al*. Antiresorptive agent-related osteonecrosis of the jaw. Position paper 2017 of the Japanese Allied Committee on Osteonecrosis of the Jaw. *J Bone Miner Metab* 2017;35:6-19.
13. Brown JP. Antiresorptives. Safety concerns-clinical perspective. *Toxicol Pathol* 2017;45:859-63.
14. Carvalho de Oliveira C, Cavalcante Brizeno L, Bitu de Sousa F, Mota MR, Alves AP. Osteonecrosis of the jaw induced by receptor activator of nuclear factor-kappa B ligand (denosumab). Review. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2016;21:431-9.
15. Khan AA, Morrison A, Hanley DA, Felsenberg D, McCauley LK, O'Ryan F, *et al*. Diagnosis and management of osteonecrosis of the jaw. A systematic review and international consensus. International Task Force on Osteonecrosis of the Jaw. *J Bone Miner Res* 2015;30:3-23.
16. Anagnostis P, Paschou S, Mintziori G, Ceausu J, Depypere H, Lambrinoudaki I, *et al*. Drug holidays from bisphosphonates and denosumab in postmenopausal osteoporosis: EMAS position statement. *Maturitas* 2017;101:23-30.
17. Fantasia J. The role of antiangiogenic therapy in the development of osteonecrosis of the jaw. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am* 2015;27:547-53.
18. Boquete-Castro A, Gómez-Moreno G, Calvo-Guirado JL. Denosumab and osteonecrosis of the jaw. A systematic analysis of events reported in clinical trials. *Clin Oral Implants Res* 2016;37:367-75.

Contacto:
María Sol Puche
mariasolpuche@gmail.com
Boulogne Sur Mer 1929 (M5502BPA),
ciudad de Mendoza, Argentina