

OSTEONECROSIS ASOCIADA A PACIENTES CON CONSUMO DE ANTIRRESORTIVOS BAJO TRATAMIENTO ONCOLÓGICO

LEANDRO G. MARTÍNEZ*, PATRICIA L. BENÍTEZ**, SERGIO A. RODRÍGUEZ GENTA***, SILVANA N. PICARDO****, EDUARDO A. REY*****

* Ayudante de Segunda ad honorem, Cátedra Cirugía y Traumatología BMF II, Facultad de Odontología, Universidad de Buenos Aires.

** Ayudante de Segunda rentado, Cátedra Cirugía y Traumatología BMF II, Facultad de Odontología, Universidad de Buenos Aires.

*** Jefe de Trabajos Prácticos II, Cátedra Cirugía y Traumatología BMF II, Facultad de Odontología, Universidad de Buenos Aires.

**** Jefe de Trabajos Prácticos II, Cátedra Cirugía y Traumatología BMF II, Facultad de Odontología, Universidad de Buenos Aires. Servicio de Odontología Hospital Universitario, Fundación Favaloro.

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

RESUMEN

La Asociación Americana de Cirugía Oral y Maxilofacial (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».

El objetivo de este artículo es asociar la enfermedad oncológica en relación con las drogas antirresortivas consumidas por pacientes, la prescripción de dichas drogas y el depósito de ellas en el organismo. Al mismo tiempo, la interacción médico-odontológico debe implementarse en favor de la salud de nuestros pacientes.

Palabras clave: osteonecrosis, tratamiento oncológico, bifosfonatos (BP), denosumab (DS), asociadas a drogas antirresortivas, cáncer.

ABSTRACT

American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons AAOMS defined Medication Related of the Jaw (MRONJ) as «necrotic bone area exposed to the oral environment with more than eight weeks of permanence, in the presence of chronic treatment with BPs, in the absence of radiation therapy to the head and neck».

The objective of this article is associate oncology antiresorptives treatments prescribed by physicians, their prescription and body accumulation in patients whose are treated with them. Interdisciplinary dental and physician clinical treatments must be implemented in patient favours.

Keywords: osteonecrosis, oncologic treatment, bisphosphonates (BP), denosumab (DS), antiresorptive drugs, cancer.

INTRODUCCIÓN

La Sociedad Americana de Investigación de Minerales Óseos (American Society Of Bone Mineral Research [ASBMR]) en 2007 y la Asociación Americana de Cirugía Oral y Maxilofacial (American Associa-

tion of Oral and Maxillofacial Surgeons [AAOMS]) en 2014 definieron la osteonecrosis por bifosfonatos como: «área de hueso expuesta en la región maxilofacial que presenta al menos 8 semanas de permanencia, en pacientes que hayan sido prescriptos con bifosfonatos en forma crónica por más de tres años

y en ausencia de terapia radiante en cabeza y cuello» (1-19).

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.

- Estadio 0: lesión osteonecrótica sin evidencia clínica de hueso necrótico, pero con evidencia radiológica.
- Estadio 1: lesión osteonecrótica con signos clínicos y ausencia de sintomatología clínica.
- Estadio 2: lesión osteonecrótica con signo y sintomatología clínica evidente.
- Estadio 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 (2-6).

Se desprende de la definición de MRONJ la asociación de la patología que relaciona a terapia radiante aplicada en pacientes oncológicos, debido a que «clínicamente no existen diferencias diagnósticas clínicas significativas entre osteomielitis, osteoradionecrosis y MRONJ. Las discrepancias entre ellas se determinan por las diferentes etiologías y, principalmente, por su patrón histopatológico, establecido como diagnóstico de certeza definida por Papparella y col. (2-5-9).

En 2014, la AAOMS recomendó que la nomenclatura de «BRONJ» (Osteonecrosis Maxilar asociada a Bifosfonatos) se modifique por «MRONJ», teniendo en cuenta la existencia de otros medicamentos, como los anticuerpos monoclonales: denosumab (DS) y drogas antiangiogénicas (AG), que podrían causar la misma incidencia y prevalencia de MRONJ, tanto en osteoporosis, como en tratamientos de pacientes bajo tratamiento oncológico (3-6-9).

Las posibles expresiones de lesiones de estas características se encuentran relacionadas con maniobras odontológicas invasivas con manipulación ósea franca o en forma espontánea en pacientes portadores de prótesis desadaptadas, que generarían zonas de sobrecompresión en el terreno edéntulo que impliquen trauma de tejidos blandos transferidos a tejidos duros comprometiendo el normal funcionamiento del remodelamiento óseo (3-4).

Los bifosfonatos (antirresortivo más estudiado en la bibliografía) son análogos estables de los pirofos-

atos inorgánicos. Ellos han demostrado su eficacia para el tratamiento de diversas patologías de baja concentración (enfermedad de Paget, osteoporosis, etc.), como de alta concentración (lesiones asociadas a la hipercalcemia maligna: metástasis óseas en mieloma múltiple, CA mama, CA próstata, etc.). Es importante, para la evaluación diagnóstica del caso clínico, reconocer los diferentes tipos de aminofosfonatos, dependiendo de su potencia relativa de los mismos (2-3-7-9).

Respecto a la farmacocinética, los bifosfonatos administrados por vía oral se absorben en el intestino solamente en un 1-10%, contrariamente a los administrados por vía IV. Ellos alcanzan un 30-70%, acumulándose ambos en el tejido óseo. Poseen un $t_{1/2}$ corto en sangre (0.5hs) y un $t_{1/2}$ largo en tejido óseo (hasta 12 años sin deteriorarse), no se metabolizan y se excretan por orina (2-6)

Además de los efectos beneficiosos que aportan los BP durante la prescripción médica, dichas drogas producen la destrucción de la barrera de queratina del epitelio bucal, posible razón que explicaría la necrosis ósea en los maxilares ante la presencia de placa bacteriana relacionando el origen de la embriología ectomesenquimática de dichas estructuras, se desprende la tolerancia de fuerzas oclusales y la carga bacteriana en condiciones de patología cariogénica y periodontal. Aunque los mecanismos de osteonecrosis no son exactamente conocidos en profundidad, fisiológicamente la exposición constante de los componentes del fluido crevicular en el espacio periodontal estimula a la osteogénesis, ya que existe un metabolismo dinámico en los huesos maxilares debido al estímulo crónico de la oclusión (4-19).

Otro factor importante para tener en cuenta corresponde a la situación de estímulo óseo al realizar la colocación de implantes, ya que su oseointegración estaría comprometida en aquellos pacientes que presentan susceptibilidad para desarrollar osteonecrosis maxilar por tratamiento crónico con antirresortivos. (6) Los factores de riesgo para la ocurrencia de osteonecrosis, se agrupan en cuatro categorías:

- Factor de riesgo de la propia droga,
- Factor de riesgo local,
- Factor de riesgo demográfico y sistémico,
- Factor de riesgo genético (6-21).

CASO CLÍNICO

Paciente de sexo femenino con diagnóstico de CA mama con metástasis en diáfisis derecha y pulmón. Tratada con ácido zoledrónico 4 mg cada 20 días por 6 años. A la inspección clínica, se observa alveolo en proceso de cicatrización luego de la exodoncia correspondiente a la pieza dentaria 2.7 (fig. 1).

Paciente con diagnóstico de MRONJ, estadio 2, se abordó clínicamente mediante tratamiento atraumático (lavajes antisépticos con rotación quincenal de clorhexidina 0,12%, Iodo povidona 10%, rifamicina 0,05%) (4). No hubo reflejo inflamatorio en seno maxilar por lo cual la patología MRONJ no evolucionó a estadio 3 (situación clínica irreversible). Radiológicamente se observa una radiolucidez correspondiente al alveolo post extracción de la pieza dentaria 2.7 con deficiencia de remodelación ósea (20). (fig. 2).

En el seguimiento clínico de la paciente, se produjo la exfoliación espontánea del secuestro circunscripto, luego de reagudizaciones frecuentes. La muestra de la biopsia se obtuvo por exfoliación espontánea y fue enviada al laboratorio de Anatomía Patológica de la Facultad de Odontología, Universidad de Buenos Aires (fig. 3).

Luego de la antibiòticoterapia oportuna y lavajes antisépticos, en lo mediato: 2 años, se observa una zona radiolúcida mediante radiografía panorámica, que corresponde a la recomposición de tejidos blandos cubriendo la zona anteriormente afectada por el foco de MRONJ (3). (fig. 4).



FIGURA 1: IMAGEN CLÍNICA MRONJ, ALVEOLO POST EXODONCIA 2.7.



FIGURA 2: RADIOGRAFÍA PANORÁMICA CON DIAGNÓSTICO MRONJ: ESTADIO 2. PIEZA: 2.7, EXFOLIACIÓN ESPONTÁNEA.

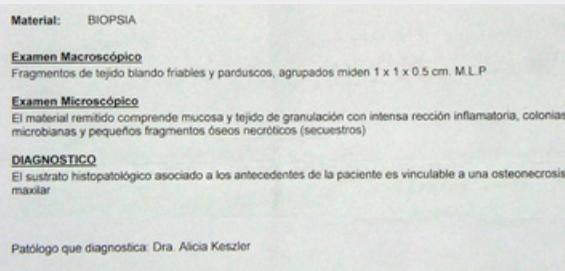


FIGURA 3: RESULTADO ANATOMOPATOLÓGICO.

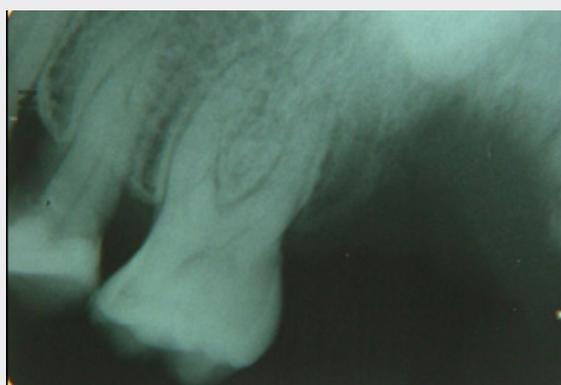


FIGURA 4: ALVEOLO POST EXFOLIACIÓN DEL SECUESTRO EN POSICIÓN 2.7 MEDIANTE BUCHES ANTISÉPTICOS Y ANTI-BIÒTICO-TERAPIA OPORTUNA.

DISCUSIÓN

En relación con los bifosfonatos (BP), sus características farmacocinéticas diferenciales relacionadas con la acumulación de estas, otorgan mayores beneficios a la comunidad médica, quienes son los responsables de su prescripción, en post del bienestar sistémico de

nuestros pacientes. (9,11) Además, otorga características de seguridad farmacológica ante su necesaria indicación para el tratamiento de pacientes, tanto por necesidades patológicas oncológicas, como por aquellas patologías que requieran BP a baja concentración: osteoporosis, osteopenia, enfermedad de Paget, entre otras (4-9-11).

Los BP se absorben en el intestino solo entre el 1-10%. Este porcentaje disminuye si se los ingiere junto con alimentos ricos en Ca^{+2} o Fe^{+2} . Contrariamente, por vía parenteral, la absorción varía entre 30-70%. La unión a proteínas plasmáticas es del 80%. Poseen un $t_{1/2}$ corto en sangre (0.5-2 h) y un largo $t_{1/2}$ en tejido óseo. (4) No se metabolizan, se excretan por orina en un 50-80% (2-3).

Los amino-BP más potentes pueden persistir en el hueso incluso diez años después de suspendido el tratamiento, prescritos a altas concentraciones. Asimismo, presentan un perfil de tolerabilidad y seguridad adecuado, debido a la fuerte afinidad por el mineral óseo (7-12).

Hay diferentes factores de riesgo para tener en cuenta en la presentación de MRONJ, relacionados con los BP: los pacientes que padecen factores de inmunodepresión asociados (diabetes, corticoterapia, o cualquier enfermedad autoinmune que interfiera en el proceso de remodelación ósea), pacientes con mieloma múltiple, u otra patología oncológica en la que se evidencien metástasis a distancia; tienen un mayor riesgo de padecerla (8-10-12).

Los BP administrados a alta concentración en pacientes oncológicos se asocia con mayor frecuencia a MRONJ (6).

La consulta odontológica antes de iniciar una terapia con BP (especialmente en los casos de pacientes a los que se ha indicado este tratamiento por neoplasias) y la interacción con el médico actuante responsable de la prescripción del tratamiento antirresortivo, a fin de diseñar un tratamiento integral e interdisciplinario desde ambas especialidades, es indispensable para optimizar la atención clínica del paciente (11-12-15).

Los autores sugieren que las potencias relativas de medicamentos antirresortivos (AR) y/o antiangiogénicos (AG) interrumpen el acoplamiento celular que condiciona la remodelación ósea, ya que las dosis son acumulativas y las potencias relativas son elevadas debido a la necesidad terapéutica del paciente oncológico (7-10-15).

Los odontólogos intervinientes tienen la obligación de estimular a pacientes a mantener una buena higiene bucal, controles rutinarios, comunicar la signo-sintomatología oral diagnosticada como: movilidad, inflamación, dolor o úlceras sin resolución aparente en pacientes tratamiento con AR o AG (1-9-13-15).

Pacientes prescritos con BP a alta concentración con antecedentes de cirugía dento-alveolar multiplican por siete la posibilidad de presentación de MRONJ, el 50% de los casos se presentan espontáneamente localizándose, en su mayoría, en los segmentos posteriores de la mandíbula debido a sus características anatómicas (11-13-17).

Los odontólogos tratantes deben informar al paciente sobre la importancia de la salud bucal con relación al tratamiento prescrito por su médico tratante. El especialista en salud oral debe diagnosticar la existencia de focos infecciosos, e informar al paciente sobre el plan de tratamiento aconsejado, con el fin de evitar la invasión respecto al tejido óseo maxilar (5-7-14-15).

Otro antirresortivo prescrito por los médicos tratantes es el denosumab (DS): anticuerpo monoclonal Ig G, su presentación farmacéutica está establecida en jeringas de 60 mg y/o 120 mg en 1 ml de solución y su prescripción es subcutánea, dependiendo de los intervalos de administración que su oncólogo tratante considerara (cada 20, 22, 30 días) de acuerdo con lo establecido en el estudio FREEDOM. Por ello se aconseja que el odontólogo actuante desarrolle su terapéutica de acuerdo con lo establecido a la relación de MRONJ y BP, ya que, hasta el momento, no existen estudios prospectivos odontológicos que relacionen la manipulación ósea maxilar con terapéuticas en pacientes prescritos solo con anticuerpos monoclonales en relación con MRONJ (6-8-16-21).

CONCLUSIÓN

Se debe consensuar los tratamientos odontológicos sugeridos con el médico tratante, abordando la terapéutica odontológica individualizada en nuestros pacientes y recurriendo a tratamientos mínimamente invasivos, que no aborden manipulación ósea franca luego del primer año de consumo con AR y/o AG a alta concentración con el fin de no expandir lesiones MRONJ posibles (excepto condiciones que ameriten la presunta diseminación a planos profundos debido a la morbilidad de las lesiones osteonecróticas). Ante la incertidumbre de no contar con marcadores

de riesgo que adviertan la posibilidad del desarrollo de esta nueva patología (que toda la comunidad científica está analizando con fines diagnósticos y terapéuticos, ya que los AR y/o AG no son viables de suspensión por sus médicos oncólogos), la comunidad odontológica tiene la obligación de acompañar dicho tratamiento con los diferentes terapéuticas rehabilitadoras existentes, estando legalmente imposibilitados de solicitar su suspensión bajo ningún concepto.

BIBLIOGRAFÍA

1. 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.
2. Picardo, S. N., Rey, E. A. R., Zeni, S. N., «Osteonecrosis maxilar en pacientes tratados en forma crónica con bifosfonatos derivados a la CTBMF II FOUBA: Incidencia y características asociadas», Tesis Doctoral, Facultad de Odontología; Universidad de Buenos Aires, 2015.
3. American Dental Association Council on Scientific Affairs. Expert panel recommendations: dental management of patients receiving oral bisphosphonates therapy. *J am dental Assoc* 2006; 137: 1140-50.
4. Picardo SN, Rodríguez Genta SA, Rey EA; «Osteonecrosis Maxilar asociada a Bifosfonatos en pacientes osteoporóticos»; *Revista Española de Cirugía Oral y Maxilofacial*; 2015; 37:(2); 103-107.
5. Picardo SN, Rodríguez Genta SA, Rey EA; «Dental management in oncology patient: osteonecrosis related osteonecrosis of the jaw (MRONJ)»; *International Journal of Clinical Case Reports and Reviews*; 2020; 4(1)
6. Fleisher KE; Kontio R; Otto S; Antiresortive drug-related osteonecrosis of the jaw (ARONJ)- a guide to research. *AOCMF*; 2016; Switzerland.
7. Bagan JV, Murilllo J, Jimenez Y, Poveda R, Milian MA, Sanchos JM, y cols. Avascular jaw osteonecrosis in association with cancer chemotherapy: series of 10 cases. *J Oral Pathol Med* 2005; 34:1 20-3.
8. Melo MD, Obeid G. Osteonecrosis of the jaws in patients with a history of receiving bisphosphonate therapy: strategies for prevention and early recognition. *J Am Dent Assoc*. 2005 Dec;136(12):1675-81.
9. Russell RG. Bisphosphonates: the first 40 years. *Bone*. 2011 Jul;49(1):2-19. doi: 10.1016/j.bone.2011.04.022. Epub 2011 May 1. PMID: 21555003.
10. Tsourdi E, Langdahl B, Cohen-Solal M, Aubry-Rozier B, Eriksen EF, Guañabens N, Obermayer-Pietsch B, Ralston SH, Eastell R, Zillikens MC. Discontinuation of Denosumab therapy for osteoporosis: A systematic review and position statement by ECTS. *Bone*. 2017 Dec;105:11-17. doi: 10.1016/j.bone.2017.08.003. Epub 2017 Aug 5. PMID: 28789921.
11. Bone, H.G., et al., 10 years of denosumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis: results from the phase 3 randomised FREEDOM trial and open-label extension. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, 2017; 5(7): 513-523.
12. Cummings SR, San Martin J, McClung MR, Siris ES, Eastell R, Reid IR, Delmas P, Zoog HB, Austin M, Wang A, Kutilek S, Adami S, Zanchetta J, Libanati C, Siddhanti S, Christiansen C; FREEDOM Trial. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med*. 2009 Aug 20;361(8):756-65. doi: 10.1056/NEJMoa0809493. Epub 2009 Aug 11. Erratum in: *N Engl J Med*. 2009 Nov 5;361(19):1914. PMID: 19671655.
13. Khan A, Morrison A, Cheung A, Hashem W, Compston J. Osteonecrosis of the jaw (ONJ): diagnosis and management in 2015. *Osteoporos Int*. 2016 Mar;27(3):853-859. doi: 10.1007/s00198-015-3335-3. Epub 2015 Oct 22. PMID: 26493811.
14. Boff RC, Salum FG, Figueiredo MA, Cherubini K. Important aspects regarding the role of microorganisms in bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *Arch Oral Biol*. 2014 Aug;59(8):790-9. doi: 10.1016/j.archoralbio.2014.05.002. Epub 2014 May 10. PMID: 24859766.
15. Ruggiero SL, Dodson TB, Assael LA, Landesberg R, Marx RE, Mehrotra B; American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws--2009 update. *J Oral Maxillofac Surg*. 2009 May;67(5 Suppl):2-12. doi: 10.1016/j.joms.2009.01.009. PMID: 19371809.
16. Picardo SN, Levy D, Rey EA; «Osteonecrosis Maxilar: una problemática Onco-Odontológica»; *Revista de la Asociación Médica Argentina*; 124; (1); 26-31;2011.
17. Picardo SN, Rodríguez Genta SA, Rey EA, Fundamentos de elección terapéutica: «Osteonecrosis Maxilar

- asociada a drogas Antirresortivas (MRONJ)» Revista Ateneo Argentino de Odontología (RAAO);2020; 63 (2): 13-17.
18. Picardo SN, Rodríguez Genta SA, Rey EA; «Dental management in oncology patient: osteonecrosis related osteonecrosis of the jaw (MRONJ)»; International Journal of Clinical Case Reports and Reviews; 2020; 4(1)
19. Picardo SN, Rodríguez Genta SA, Mosca CO, Rey EA, «Analysis of the indigenous and pathogenic microbiota in bone sequestration due to Osteonecrosis of the Jaws by bisphosphonates (MRONJ)», Journal of Dentistry Oral Health & Cosmesis, 2020, 5: 016
20. Picardo SN, Rodríguez Genta SA, Mosca CO, Rey EA, «Medication Related Osteonecrosis of the Jaw (MRONJ): Dental atraumatic treatment: antiseptic mouthwashes», Dentistry and Oral Research, 2020;1(1)
21. 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
22. Adler, R.A., et al., Managing Osteoporosis in Patients on Long-Term Bisphosphonate Treatment: Report of a Task Force of the American Society for Bone and Mineral Research. J Bone Miner Res, 2016; 31(1): p. 16-35.