

2021 Agosto, 11(1): 1-4

## **OSTEONECROSIS DE LOS MAXILARES ASOCIADA A MEDICAMENTOS: IMPORTANCIA DEL TRABAJO MULTIDISCIPLINARIO MÉDICO-ODONTOLÓGICO PARA SU PREVENCIÓN.**

*Od. de Sagastizábal, María Agustina [1]; Od. Perez Olivero, Juan Manuel [2]; Od. Doglia, Agustina Cecilia [3]; Od. Nauda María Noel [4]; Od. Cordeu Matías [5].*

*[1]: Odontóloga de planta e Instructora de Residentes de la Residencia Especializada en Cirugía Bucomaxilofacial del Servicio de Cirugía Bucomaxilofacial del HIEAyC "San Juan de Dios" de La Plata. Especialista en Cirugía y Traumatología Bucomaxilofacial.*

*[2]: Odontólogo Interino y Jefe de Residentes de la Residencia Especializada en Cirugía Bucomaxilofacial del Servicio de Cirugía Bucomaxilofacial del HIEAyC "San Juan de Dios" de La Plata.*

*[3]: Residente (3° año) de la Residencia Especializada en Cirugía Bucomaxilofacial del Servicio de Cirugía Bucomaxilofacial del HIEAyC "San Juan de Dios" de La Plata.*

*[4]: Residente (1° año) de la Residencia Especializada en Cirugía Bucomaxilofacial del Servicio de Cirugía Bucomaxilofacial del HIEAyC "San Juan de Dios" de La Plata.*

*[5]: Odontólogo de Planta del Servicio de Cirugía Bucomaxilofacial del HIEAyC "San Juan de Dios" de La Plata. Especialista en Cirugía y Traumatología Bucomaxilofacial.*

### **Resumen**

Patologías oncológicas como mieloma múltiple, cáncer de mama / próstata y alteraciones óseas-metabólicas como la osteoporosis y su prevención, lideran las indicaciones para estas terapias antirresortivas.

La osteonecrosis de los maxilares (ONM) relacionada con la medicación, antes conocida como ONM asociada a bifosfonatos, consiste en la destrucción progresiva del tejido óseo, siendo uno de los efectos adversos de este tipo de tratamiento. Que el paciente antes de comenzar estos tratamientos presente una adecuada salud oral, es fundamental para reducir el riesgo de osteonecrosis en pacientes bajo terapia antirresortiva.

El objetivo de esta revisión es tratar acerca de los principales aspectos farmacológicos y clínicos de la ONM relacionada con los medicamentos, remarcando la importancia de su prevención.

**Palabras clave:** bifosfonatos, reabsorción ósea, osteonecrosis maxilar, antirresortivos.

### **Summary**

Oncological diseases such as multiple myeloma, breast cancer, prostate cancer, and some metabolic bone diseases like osteoporosis and its prevention, are some of the main diagnoses for which it is most likely for bone resorption inhibitor medicine to be prescribed.

Medication-related osteonecrosis of the jaw (ONJ) previously known as ONJ related to bisphosphonates, consists in the progressive destruction of bone tissue, being this disease a rare but severe side effect of this type of treatment. That being said, it is crucial to assure that patients present proper oral health before they start taking these bone resorption inhibitor medications and thereby reduce the risk of osteonecrosis.

The purpose of this review is to discuss the main pharmacological and clinical aspects of medication-related ONJ, while reinforcing the importance of its prevention.

**Keywords:** Bisphosphonates, bone resorption, osteonecrosis of the jaw, antiresorptive medications.

### **Introducción**

La osteonecrosis maxilar (ONM) asociada a medicamentos es una complicación encontrada en pacientes bajo tratamiento con drogas antirresortivas. Patologías oncológicas como mieloma múltiple, cáncer de mama y próstata y alteraciones óseas-metabólicas como la osteoporosis lideran las indicaciones para estas terapias antirresortivas<sup>1</sup>.

La osteoporosis es muy frecuente en la población femenina postmenopáusica. Tras años de ingesta de bifosfonatos, se ha identificado la aparición de osteonecrosis como principal efecto adverso en el territorio maxilofacial<sup>2</sup>. En estudios se pudo observar que las edades más afectadas por ONM, fueron las comprendidas entre la sexta y octava década de vida, donde se obtuvo mayor incidencia en la séptima década con un 76%, siendo el género femenino el más afectado<sup>3</sup>.

La ONM, es una alteración a nivel óseo en la que se produce hipoxia, hipovascularidad e hipocelularidad de los tejidos óseos, produciéndose así cambios, capaces de dar lugar a la muerte de los tejidos propios de los maxilares<sup>4</sup>.

La ONM se define como tal cuando la exposición de hueso necrótico persiste al menos por ocho semanas, en aquellos pacientes que han recibido tratamiento con bifosfonatos (BF), pero sin haber sufrido tratamiento de radioterapia. Marx definió por primera vez en 2003 la presencia de ONM, la cual se encontraba relacionada directamente con la ingesta de BF<sup>5</sup>. Primero, se la observó en pacientes bajo tratamiento con BF intravenosos como zoledronato y pamidronato y posteriormente fue descrita en pacientes con osteoporosis, tratados con BF orales, tales como ibandronato y alendronato<sup>6</sup>.

Los mecanismos de acción de los BF, como el ácido zoledrónico, son múltiples: disminución de la resorción ósea por inhibición de la acción osteoclástica, inducción de la apoptosis de los osteoclastos, acción antiangiogénica y alteración del remodelado óseo fisiológico. Estas acciones sobre el hueso generan fragilidad e incapacidad para reparar microfracturas por estrés repetitivo, lo que, asociado a la irrigación terminal del maxilar inferior, convierten a esta zona en una región propicia para sufrir osteonecrosis<sup>7</sup>.

2021 Agosto, 11(1): 2-4

En 2014 se acordó cambiar el término de ONM por BF a ONM por medicamentos, debido al creciente número de casos asociados con otros fármacos antirresortivos, como el denosumab, y antiangiogénicos<sup>8</sup>.

Denosumab (Prolia®) es un fármaco autorizado desde 2010 por la Agencia Europea del Medicamento. Se utiliza para el tratamiento de la osteoporosis en mujeres postmenopáusicas con riesgo elevado de fracturas y pérdida ósea asociada al tratamiento de supresión hormonal en hombres con cáncer de próstata y mujeres con cáncer de mama tratadas con inhibidores de la aromatasa. Denosumab es un anticuerpo monoclonal humano (IgG2) que, debido a su mecanismo de acción, conduce a la inhibición de la formación, función y supervivencia de los osteoclastos, lo que provoca a su vez una disminución de la reabsorción ósea en el hueso cortical y trabecular. De esta manera, actúa incrementando por un lado la densidad mineral, pero por otro reduce la capacidad de remodelado óseo o turnover óseo<sup>9</sup>.

Los BF presentan una vida media larga (10- 12 años); el denosumab, en cambio, tiene una vida media de aproximadamente 28-32 días, por lo que su efecto se revierte más rápidamente al suspender el tratamiento. 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. 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 BF. Esto permite que la suspensión de estos fármacos en casos de inicio de ONM sea más efectiva en términos de curación que la suspensión de BF<sup>10</sup>.

Existen también 6 casos reportados en la literatura sobre ONM en pacientes que no han recibido BF, denosumab, o medicamentos antiangiogénicos. Estos casos considerados "raros" se asocian al tratamiento con corticoesteroides, infección, trauma, quimioterapia y desordenes de la coagulación. La artritis reumatoidea estuvo presente en 3 de los 6 casos, estos pacientes recibieron medicamentos normalmente usados para el tratamiento de esta patología como prednisona, metotrexato, etanercept, adalimumab y rituximab, los cuales comprometen la cicatrización y pueden asociarse a lesiones en la boca idénticas a la ONM<sup>11</sup>.

#### **Incidencia en huesos maxilares:**

Los maxilares por sus características clínicas y anatómicas están asociados a ser las zonas con mayor incidencia de osteonecrosis. El hueso alveolar depende más de la remodelación y renovación osteoclástica que cualquier otro hueso del esqueleto humano. El efecto citotóxico de los BF sobre los osteoclastos y las células del ligamento periodontal suprimen el recambio óseo. Los BF tienden a concentrarse mayor en mandíbula debido a su alta vascularización, causando un efecto antiangiogénico. Además, existe una alta diversidad del microbiota oral siendo el ambiente ideal para una rápida proliferación bacteriana<sup>12</sup>.

#### **Factores de riesgo de ONM:**

- Relacionados con el fármaco: potencia del BF, vía de administración, dosis acumulada y duración de la terapia.
- Relacionados en la medicación: pacientes con mieloma múltiple, cáncer de mama, cáncer de próstata, osteoporosis y enfermedad de Paget.
- Factores de riesgo locales: cirugía dentoalveolar (extracciones, colocación de implantes, cirugía periapical, cirugía periodontal que implique daño óseo); anatomía local (en la mandíbula: torus lingual y la línea milohioidea; en el maxilar: torus palatino y enfermedad oral concomitante); otros (prótesis mal adaptadas).
- Otros posibles factores (corticosteroides, diabetes, tabaquismo, alcoholismo, quimioterapia, higiene oral deficiente, anemia, malnutrición, dislipidemia, obesidad, enfermedades del tejido conjuntivo, coagulopatías, inmunodeficiencias, hipotiroidismo, lupus eritematoso sistémico, terapia con estrógenos y artrosis)<sup>13</sup>.

#### **El diagnóstico de ONM se estableció según la AAOMS en pacientes con las siguientes características:**

- Tratamiento actual o previo con fármacos antirresortivos o antiangiogénicos.
- Exposición ósea (fig.1) o fístula intra- o extraoral (fig.2) en la región maxilofacial persistente más de 8 semanas.
- Ausencia de antecedentes de radioterapia o metástasis ósea en los maxilares.

#### **La misma AAOMS define los siguientes grados o estadios:**

- Grado 0: No hay exposición de hueso necrótico, pero hay síntomas clínicos inespecíficos. (Dolor sin causa aparente).
- Grado 1: Exposición de hueso necrótico, asintomático y sin signos de infección aguda.
- Grado 2: Exposición de hueso necrótico asociado a dolor y signos de infección.
- Grado 3: Exposición de hueso necrótico asociado a dolor, signos de infección, fístula cutánea y evidencia clínica o radiográfica de secuestro óseo u otra complicación (ej. Fracturas)<sup>14</sup>.

La ONM suele presentarse con dolor espontáneo aunque algunos casos puedan cursar sin dolor, odinofagia, abscesos de tejidos blandos y fístulas extraorales. La disminución de la calidad de vida del paciente determina su tratamiento<sup>15</sup>.

No se dispone de un tratamiento eficaz para este efecto adverso llamado ONM, por lo que se debe tener especial atención en la aplicación de medidas preventivas. Esta lesión puede manifestarse

2021 Agosto, 11(1): 3-4

espontáneamente o ser desencadenada por procedimientos odontológicos. Su incidencia se incrementa ante la presencia de factores de riesgo: uso de prótesis mal adaptadas, enfermedad periodontal, abscesos, mala higiene. Sin embargo los procedimientos quirúrgicos, siguen siendo los principales factores desencadenantes<sup>16</sup>.

Es por esto que, los pacientes que deban ser sometidos a tratamiento con bisfosfonatos deberán llevar a cabo previo, durante y posterior al mismo, un examen oral minucioso que disminuya los factores de riesgo, diagnostique oportunamente y atenúe las complicaciones de la osteonecrosis en huesos maxilares. El mejor tratamiento en medicina sigue siendo la prevención<sup>17</sup>.

### **Conclusión**

Cada vez hay más pacientes en tratamiento con fármacos antirresortivos o antiangiogénicos, lo que puede derivar en un mayor número de casos de ONM por medicamentos. Es importante conocer las posibles complicaciones de estos medicamentos y los efectos que estas causan en la calidad de vida del paciente, generando molestias continuas, dolor, infecciones a repetición, fistulas, secuestros óseos, etc.

Es de suma importancia, previo a la administración de los mismos, realizar interconsulta odontológica, más aún cuando estos son suministrados de manera preventiva, como es el caso de la prevención de osteoporosis. Dando así el tiempo suficiente para que el odontólogo comience con el plan de tratamiento, con el fin de poder llevar a cabo una buena prevención de la enfermedad.



(fig.1)



(fig.2)

## Bibliografía

- 1- Leonardi N, Garola F, Gilligan G, Piemonte E, Cappella F, Panico R. Síndrome mielodisplásico, osteoporosis y osteonecrosis maxilar asociada a medicamentos antirresortivos: reporte de un caso. Rev Fac Cien Med Univ Nac Cordoba. 2020 Dec 1;77(4):373-377. Spanish. doi: 10.31053/1853.0605.v77.n4.30318. PMID: 33351367.
- 2- Padilla RM y cols. Osteonecrosis de los maxilares por ingesta de antirresortivos Rev Mex Periodontol 2016; VII (3): 93-96
- 3- Castellano<sup>1</sup>, Fabián; Genovez<sup>1</sup>, Alejandra; Villalobos<sup>1</sup>, Mariana; Gorrin, Daniela<sup>1</sup>; Albornoz, Elizabeth<sup>1</sup> Osteonecrosis de los maxilares relacionada a medicamentos (bisfosfonatos) en el Postgrado de Cirugía Bucal UCV, período 2005-2019: Serie de casos. Acta odontológica venezolana volumen 58, No2, año 2020
- 4- Ramírez L, López-Pintor RM, Casañas E, Arriba L, Hernández G. New non-bisphosphonate drugs osteonecrosis of the jaws. Oral Health Prev Dent 2015; 13 (5): 385- 93.
- 5- García Gil, A. Muñoz Corcuera, M. García Gil, I. Osteonecrosis de los maxilares y anticuerpos monoclonales: una revisión bibliográfica. Dent. 2019; 16; 2; 129-136 cient. dent. VOL. 16 NÚM. 2. MAYO-JUNIO-JULIO-AGOSTO 2019. PÁG. 129-136
- 6- Dr Fontana, Sebastián (1) Dr Douthat, Walter (2) Od Rocamundi, Marina (3) Dr Corominas, Oscar S.(4). Prevalencia de osteonecrosis de los maxilares asociada a bisfosfonatos. Experiencia en un centro hospitalario de la ciudad de Córdoba (Arg.). El espejo AÑO 20 EDICIÓN N° 51 JUNIO DE 2018 pág. 7-13
- 7- Jose Darío Sánchez López, Paolo Cariati, Miguel Angel Perez de Perveval Tara Servicio de Cirugía Oral y Maxilofacial, Complejo Hospitalario Universitario de Granada, Granada, España. Fractura patológica mandibular bilateral en osteonecrosis maxilar inducida por bisfosfonatos. Reumatol Clin. 2020;16:62-3 [Vol. 16. Núm. 1. páginas 62-63 \(Enero - Febrero 2020\)](#)
- 8- Paula González Martínez y Paula Ciudad Pinto Osteonecrosis Maxilar por Medicamentos: a propósito de un Caso *Psychologia Latina* 2018, Vol. Especial, 186-188
- 9- Rubio Ramírez L, Serrano Sánchez-Rey MC, López-Pintor Muñoz RM, De Arriba de la Fuente L. Osteonecrosis maxilar por Denosumab: a propósito de un caso. *Cient. Dent.* 2017; 14; 2; 129-134
- 10- Puche MS, Campagna Astié C, Fontana M, Jorquera E, Alonso G, Caputo G, Sansone F, Porcel M, Aguado C. Agentes antirresortivos y antiangiogénicos y su relación con la osteonecrosis de los maxilares asociada a medicamentos. Revisión narrativa. *Rev Asoc Odontol Argent* 2019;107:72-78.
- 11- Monique Chalem Choueka, MD, Noemi Casas Díaz, MD, Adriana Medina Orjuela, MD, Deyanira González Devia, MD, Ana Karina Marcela Patricia Sarmiento Lievano, MD, Jorge Paz Carriazo, MD, Edgar Pinilla Pabón, Carlos Mario Olarte, MD, Edna Judith Díaz, MD, María Paula Vega Brizneda, MD.  
CONSENSO COLOMBIANO DE OSTEONECROSIS DE LOS MAXILARES ASOCIADA A MEDICAMENTOS (OMAM) Asociación Colombiana de Osteoporosis y Metabolismo Mineral (ACOMM)
- 12- Cortés-Motta M, FernándezGrisales R. Osteonecrosis de los maxilares: fisiopatología, diagnóstico y tratamiento. *Rev. CES Odont* 2016; 29(2): 65-77.
- 13- José Luis Cadena Anguiano,\* Juan Carlos Romero Alvarado,\*\* Nancy Valeria Lara Gayosso,\*\*\* Diana Cecilia Tapia Pancardo\*\*\*\*. Osteonecrosis de los maxilares inducida por bifosfonatos (OMB): revisión de la literatura y análisis de ocho casos. *Revista Mexicana de Cirugía Bucal y Maxilofacial* 2018;14 (2): 89-98
- 14- Susan A. Diaz-Reverand\* , Luis Naval-Gíaz, Mario F. Munoz-Guerra, ~ Jesús Sastre-Pérez, Francisco J.Rodríguez-Campo y José L. Gil-Diez. Manejo de la osteonecrosis maxilar asociada al uso de medicamentos en virtud de su estadio clínico: análisis de 19 casos. [Revista Española de Cirugía Oral y Maxilofacial Volume 40, Issue 3, July–September 2018, Pages 104-111.](#)
- 15- Fernández, E., Padilla, P., Reyes Ch., Lisboa, D. (2018). Osteonecrosis mandibular relacionada con medicamentos: conceptos teórico-prácticos actuales para el odontólogo gral. *Odontología Vital* 29:19-32.
- 16- Blanca R. Ibieta-Zarco, Alejandro Mohar-Betancourt, Fernando U. Lara-medina, Aurora C. Rueda-Alanis y Nancy Reynoso-Noverón. Los bifosfonatos a través de la historia. *Permanyer J Cancerol.* 2018;5:49-57
- 17- Karla Gabriela Ocampo García,\* José Luis Barrera Franco,\* Julio Robles Basilio,\* Analy Liduvina Díaz Villafaña,\* Luis Alberto García Delgado\* Presentación inusual de osteonecrosis maxilar con invasión a seno. Caso clínico. *Revista Odontológica Mexicana.* Vol. 21, Núm. 4 Octubre-Diciembre 2017 pp 267-272