

Osteonecrosis de los Maxilares: Bifosfonatos vs Denosumab

Osteonecrosis of the Jaw: Bisphosphonates vs Denosumab

Belén Morón Conejo, María Gallego Coterón y Paula García-Velarde Angulo

Tutora:

Isabel Fernández-Tresguerres Hernández-Gil

Universidad Complutense de Madrid

Resumen

Se realizó una revisión bibliográfica para analizar la osteonecrosis de los maxilares (ONM) causada por bifosfonatos y Denosumab. Se estudiaron las diferencias entre ambos fármacos. Se trata de fármacos anti-resortivos empleados para el tratamiento de la osteoporosis y metástasis óseas, entre otros, pero tienen como efecto secundario más importante la ONM, definida como la presencia de hueso expuesto en la región maxilofacial durante más de ocho semanas, en pacientes sin historia de radioterapia ni metástasis en los maxilares y en tratamiento actual o previo con agentes anti-resortivos. Sin embargo, se ha visto una resolución más rápida de la ONM en pacientes que toman Denosumab. Esto es debido a que los bifosfonatos, al contrario que el Denosumab, se incorporan a la matriz ósea, teniendo una vida media más larga. El Denosumab tiene más ventajas sobre los bifosfonatos y disminuye la tasa de efectos adversos, aunque la prevalencia de ONM respecto a los bifosfonatos es similar.

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

Abstract

A literature review to analyze the osteonecrosis of the jaw (ONJ) secondary to bisphosphonates and Denosumab was performed. The differences between them were observed. These drugs are anti-resorptive drugs used for the treatment of osteoporosis and bone metastases, among others. The most important side effect is the ONJ, defined as the presence of exposed bone in the maxillofacial region for more than eight weeks, in patients with no history of radiotherapy or metastases in the jaw, and current or previous treatment with anti-resorptive agents. However, a faster resolution of ONJ has been seen in patients taking Denosumab. This is because bisphosphonates, unlike Denosumab, are incorporated into the bone matrix, having a longer half-life. Denosumab has more advantages over bisphosphonates and decreases the rate of adverse effects, although the prevalence of ONJ compared to bisphosphonates is similar.

Keywords: osteonecrosis, jaw, bisphosphonates, denosumab.

Introducción

La osteoporosis es una enfermedad sistémica esquelética caracterizada por una disminución de la masa ósea y una alteración de la microarquitectura del hueso. Las metástasis óseas se dan con mucha frecuencia en los cánceres de próstata, hígado y mama. Pueden ocasionar secuelas clínicas incapacitantes incluyendo trastornos relacionados con el esqueleto (Naravan, 2013; Benjamin, Benjamin, Myint y Sugathan, 2016)

Para tratar estas patologías existen dos tipos de fármacos: los anti-resortivos, entre los que se incluyen los bifosfonatos y el Denosumab; y los anabólicos entre los cuales el teriparatide es el único aceptado por la FDA (Food and Drug Administration).

Los **bifosfonatos** son la medicación más utilizada y prescrita. Sin embargo, presentan un elevado número de efectos secundarios. Tienen una alta afinidad por el calcio y se incorporan en la hidroxiapatita de la matriz ósea, donde se van eliminando durante el recambio óseo. Se cree, que el mecanismo de acción consiste en la inhibición de la unión de osteoclastos a la superficie ósea lo que conlleva una reducción del recambio óseo. (Malan, Ettinger, Naumann y Ross, 2012).

Denosumab es un anticuerpo monoclonal (IgG2) contra el ligando del receptor activador del factor nuclear $\kappa\beta$ (RANKL). Actúa uniéndose al RANKL, lo que inhibe la activación de los osteoclastos y la maduración de los pre-osteoclastos, disminuyendo así la reabsorción ósea (Pichardo y van Merkesteyn, 2016).

La importancia de estos medicamentos en el campo de la odontología reside en la posible aparición de **osteonecrosis del maxilar (ONM)** en pacientes en tratamiento con estos medicamentos y fármacos anti-angiogénicos. Fue descrita por primera vez en 2003. (Marx, 2003). Puede considerarse la presencia de ONM en pacientes en los que se cumplan las siguientes características (Ruggiero et al., 2014):

- Tratamiento actual o previo con agentes anti-resortivos o anti-angiogénicos.
- Hueso expuesto o hueso que puede comunicarse con el exterior a través de una fistula intra o extra-oral en la región maxilofacial que persiste más de ocho semanas.
- Sin historia de radioterapia o evidencia de metástasis en los maxilares.

La **fisiopatología de la ONM** no está totalmente clara. Las hipótesis propuestas son: inhibición del remodelado y la sobre-supresión de la reabsorción ósea, la inhibición del aporte sanguíneo, el microtrauma constante y la infección/inflamación ósea. Sin embargo, ninguna de estas hipótesis parece explicar todos los casos (Hoefert et al., 2010). El hecho de que la ONM esté asociada con la mayoría de los agentes anti-resortivos sugiere que la eliminación de osteoclastos es crítica en la fisiopatología de la enfermedad.

La manifestación **clínica principal de la ONM** consiste en la aparición de áreas de hueso expuesto necrótico, que

pueden mantenerse asintomáticos durante semanas, meses o años. (Allen y Ruggiero, 2014). Las lesiones pueden convertirse en sintomáticas cuando los tejidos blandos que las rodean se inflaman y/o ulceran (Woo, Hellstein y Kalmar, 2006). Para el diagnóstico se utiliza la tomografía computarizada por tener una mayor sensibilidad para visualizar los cambios en la densidad ósea (Arce, Assael, Weissman, y Markiewicz, 2009).

Los **factores de riesgo para la ONM** incluyen (de Oliviera, Brizeno, de Sousa, Mota y Alves, 2016):

- Edad. Los pacientes que desarrollan ONM inducida por el denosumab son la mayoría mayores de 60 años, de manera similar a lo que ocurre con la ONM causada por bifosfonatos.
- Factores locales. La periodontitis, mala higiene y lesión periapical pueden constituir una fuente de infección bacteriana e inflamación de los tejidos periodontales e inducir remodelado en el hueso adyacente.
- Localización. La mandíbula tiene un mayor riesgo de padecer ONM que el maxilar (2:1) debido a que el hueso es más denso y está menos vascularizado, pero puede aparecer en ambos maxilares.
- Otros factores: diabetes, corticoides, radioterapia, quimioterapia, infección activa, tabaco, anemia y obesidad.

El **tratamiento de la ONM** no está todavía bien establecido. En general, el manejo inicial de la enfermedad se hace para aliviar el dolor, reducir el tamaño de la lesión y minimizar la inflamación de los tejidos blandos y duros, y/o la infección (Pichardo, Kuypers y van Merkesteyn, 2013). Para prevenir la ONM es importante mantener una correcta higiene oral y visitas regulares al dentista.

Metodología

En diciembre de 2016 se realizó una búsqueda de artículos de los últimos años en las principales bases de datos: PubMed, Google Scholar, Science Direct y en el catálogo Cisne (Universidad Complutense de Madrid). Las palabras clave utilizadas en la búsqueda fueron denosumab, osteonecrosis of the jaw, bisphosphonates, anti-resorptive treatment.

Resultados y discusión

En aras de un mejor entendimiento del tema abordaremos conjuntamente los resultados y la discusión, partiendo de la siguiente base:

- Los bifosfonatos se incorporan en la hidroxiapatita de la matriz ósea, llegando a incorporarse el 50% de lo absorbido. Por ello la vida media de los mismos es mayor de 10 años (Ristow et al., 2014).
- Denosumab no se incorpora a la matriz ósea por lo

que su vida media es tan solo de 32 días, y además no presenta efectos anti-angiogénicos (Malan et al., 2012).

Dentro de los efectos secundarios a corto plazo que se presenta con los bifosfonatos está la aparición de reactantes de fase aguda que provocan síntomas inespecíficos como mialgias, cefaleas y artralgias hasta en un 27,3% mientras que se presentan tan solo en el 10,4% con el denosumab (Yee, 2012; de Oliviera et al, 2016). Sin embargo hay una mayor prevalencia de hipocalcemia y dolor dentario, no relacionado con osteonecrosis, en pacientes que están tomando denosumab (Narayanan, 2013).

Los bifosfonatos son excretados por el riñón y se trata de un medicamento nefrotóxico, que puede inducir la aparición de disfunción renal a largo plazo en un 11-12,2% de los pacientes. En el caso del denosumab el daño renal será menor y no se ha visto que esté relacionado ni con la dosis ni con el tiempo de administración (Yee, 2012).

Los efectos secundarios sobre el hueso se han visto reducidos con el denosumab frente a los bifosfonatos. Aunque son frecuentes, el tiempo de aparición es significativamente mayor en el caso del denosumab (32 meses frente a los 24 meses en caso de los bifosfonatos) (Narayanan, 2013).

La mayoría de los pacientes que sufren ONM son pacientes oncológicos tratados con bifosfonatos intravenosos o denosumab subcutáneo con una prevalencia de hasta el 18% teniendo relación con la dosis y el tiempo de exposición al fármaco. Sin embargo, en el caso del tratamiento de la osteoporosis la incidencia es mucho menor de 1-90 casos por cada 100.000 pacientes tratados al año (Khan, 2015).

En cuanto al tratamiento de la osteonecrosis se ha visto una resolución más rápida en aquellos pacientes que toman denosumab frente a los que toman ácido zolendrónico. Esto se puede deber a la inhibición reversible del RANK-L y su menor vida media (Malan et al., 2012).

Conclusiones

Parece ser que el Denosumab presenta algunas ventajas frente a los bifosfonatos como una mejor tolerancia por los pacientes y una menor tasa en la presentación de efectos adversos. Sin embargo, creemos que son necesarios más estudios para entender mejor su funcionamiento y su papel a nivel de la ONM.

Referencias

- Allen, M. R., & Ruggiero, S. L. (2014). A review of pharmaceutical agents and oral bone health: How osteonecrosis of the jaw has affected the field. *The International Journal of Oral Maxillofacial Implants*, 29, e45-e57. <http://doi.org/10.11607/jomi.te41>
- Arce, K., Assael, L. A., Weissman, J. L., & Markiewicz, M. R. (2009) Imaging findings in bisphosphonate related osteonecrosis of jaws. *Journal of Oral Maxillofacial Surgery*, 67, 75-84. <https://doi.org/10.1016/j.joms.2008.12.002>
- Benjamin, B., Benjamin, M. A., Swe, M., & Sugathan, S. (2016). Review on the comparison of effectiveness between denosumab and bisphosphonates in post-menopausal osteoporosis. *Osteoporosis and Sarcopenia*, 2, 77-81. <https://doi.org/10.1016/j.afos.2016.03.003>
- De Oliveira, C. C., Brizeno, L. A. C., de Sousa, F. B., Mota, M. R. L., & Alves, A. P. N. N. (2016). Osteonecrosis of the jaw induced by receptor activator of nuclear factor kappa B ligand (Denosumab) – Review. *Medicina Oral, Patología Oral, Cirugía Bucal*, 21(4), e431-e439. <http://doi.org/10.4317/medoral.21044>
- Khan, A., Morrison, A., Cheung, A., Hashem, W., & Compston, J. (2016). Osteonecrosis of the jaw (ONJ): Diagnosis and management in 2015. *Osteoporosis International*, 27(3), 853-859. <https://doi.org/10.1007/s00198-015-3335-3>
- Malan, J., Ettinger, K., Naumann, E., & Beirne, O. R. (2012) The relationship of denosumab pharmacology and osteonecrosis of the jaws. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology*, 114(6), 671-676. <https://doi.org/10.1016/j.oooo.2012.08.439>
- Narayanan, P. (2013) Denosumab: A comprehensive review. *South Asian Journal of Cancer*, 2(4), 272-277. <http://doi.org/10.4103/2278-330X.119895>
- Pichardo, S. E. C., Kuypers, S. C. C., & van Merkesteyn, J. P. R. (2013) Denosumab osteonecrosis of the mandible: A new entity? A case report. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery*, 41, e65-e69. <https://doi.org/10.1016/j.jcms.2012.10.014>
- Pichardo, S. E. C., & van Merkesteyn, J. P. R. (2016) Evaluation of a surgical treatment of denosumab-related osteonecrosis of the jaws. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, and Oral Radiology*, 122, 272-278. <https://doi.org/10.1016/j.oooo.2016.03.008>
- Ristow, O., Gerngroß, C., Schwaiger, M., Hohlweg-Majert, B., Kehl, V., Jansen, H., ... Pautke, C. (2014). Effect of antiresorptive drugs on bony turnover in the jaw: denosumab compared with bisphosphonates. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 52, 308-313. <https://doi.org/10.1016/j.bjoms.2014.01.021>
- Ruggiero, S. L., Dodson, T. B., Fantasia, J., Goodday, R., Aghaloo, T., Mehrotra, B., & O’Ryan, F. (2014) American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw – 2014 Update. *Journal of Oral Maxillofacial Surgery*, 72, 1938-1956. <https://doi.org/10.1016/j.joms.2014.04.031>
- Woo, S. B., Hellstein, J. W., & Kalmar, J. R. (2006) Narrative (corrected) review: Bisphosphonates and osteonecrosis of the jaws. *Annals of Internal Medicine*, 145, 253.
- Yee, R. N. (2012) Denosumab, a RANK ligand inhibitor, for the management of bone loss in cancer patients. *Clinical Interventions in Aging*, 7, 331-338. <https://doi.org/10.2147/CIA.S14566>