



Revista Española de
**Cirugía Oral y
 Maxilofacial**

www.elsevier.es/recom



Caso clínico

Osteonecrosis de los maxilares asociada a denosumab en una paciente con osteoporosis: un caso clínico



Blas Garcia Garcia^{a,*}, Alicia Dean Ferrer^a, Nelida Diaz Jimenez^b y Francisco Jesús Alamillos Granados^a

^a Departamento de Cirugía Oral y Maxilofacial, Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba, España

^b Departamento de Cirugía General, Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 12 de enero de 2014

Aceptado el 6 de febrero de 2014

On-line el 22 de noviembre de 2014

Palabras clave:

Denosumab
 Osteonecrosis
 Osteoporosis
 Maxilares

Keywords:

Denosumab
 Osteonecrosis
 Osteoporosis
 Jaws

R E S U M E N

Desde la comercialización de fármacos que actúan sobre el remodelado óseo se han registrado numerosos casos de osteonecrosis de los maxilares (ONM), pero hasta hace poco solo se habían descrito casos de ONM asociados a la administración de bifosfonatos. Con la introducción de nuevos agentes antirresortivos han aparecido varios casos de ONM asociados a denosumab. Presentamos el caso de una paciente de 84 años con osteoporosis, que presentó osteonecrosis mandibular tras la colocación de 6 implantes 5 meses después de la administración de denosumab. Una ortopantomografía y una TC mostraron pérdida ósea de la cresta mandibular y exposición ósea periimplantar. Tras el tratamiento conservador con antibióticos y la suspensión de denosumab, se inició el tratamiento con teriparatida reduciéndose la infección del hueso necrótico y se observó nueva remodelación ósea. La patogénesis de la ONM por denosumab no está claramente definida, pero parece que la tasa del éxito de curación es superior a la ONM por bifosfonatos.

© 2014 SECOM. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Osteonecrosis of the jaw associated with denosumab in a patient with osteoporosis

A B S T R A C T

Since the introduction of drugs acting on bone remodeling, numerous cases of drug-induced osteonecrosis of the jaw (ONJ) have been reported. Until recently these cases were exclusively associated with the administration of bisphosphonates. With the introduction of new antiresorptive agents such as denosumab, several cases of ONJ associated with its treatment have been recently reported. The case is presented of an 84 year-old osteoporotic female patient who developed mandibular osteonecrosis after the placement of 6 implants five months after the administration of denosumab. A panoramic radiograph and CT, showed mandibular crestal bone loss and peri-implant exposure. Conservative treatment with

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: blasgg6@hotmail.com (B. Garcia Garcia).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.maxilo.2014.02.003>

1130-0558/© 2014 SECOM. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

antibiotics and discontinuing denosumab, and starting treatment with teriparatide, decreased the necrotic bone infection and new bone remodeling could be observed. The pathogenesis of denosumab-induced ONJ is not clearly defined, but it seems that the success rate in healing after drug discontinuation is higher than in bisphosphonates-induced ONJ.

© 2014 SECOM. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

Denosumab es un anticuerpo monoclonal IgG2 humano (no quimérico), que se une con gran afinidad y especificidad al ligando del receptor activador del factor nuclear kappa-B (RANKL), impidiendo la activación de su receptor RANK en la superficie de los precursores de los osteoclastos y en los osteoclastos. Al impedir la interacción RANKL/RANK, se inhibe la formación, la función y la supervivencia de los osteoclastos, lo que a su vez provoca una disminución de la resorción ósea¹.

Denosumab está indicado para el tratamiento de la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas, para reducir la pérdida de masa ósea como consecuencia de un tratamiento de cáncer de mama, y para prevenir la pérdida ósea asociada con la supresión hormonal en varones con cáncer de próstata. Los efectos adversos a medio y largo plazo de este antirresortivo son desconocidos y están siendo estudiados².

El propósito de este trabajo es presentar un caso de osteonecrosis de mandíbula después de la colocación de implantes dentales en una paciente osteoporótica que estaba en tratamiento con denosumab y poner en alerta sobre los efectos secundarios sobre los maxilares de la terapia con denosumab a la vez que informar del beneficio del tratamiento con teriparatida como adyuvante en la ONM.

Caso clínico

Mujer de 84 años, que nos fue remitida al servicio de cirugía oral y maxilofacial por su dentista al presentar exposición de hueso crestral mandibular y supuración periimplantar 3 semanas después de la colocación de 6 implantes dentales con carga inmediata. Como antecedentes personales de la paciente solo destaca la presencia de hipertensión y osteoporosis. No tomó ningún medicamento con regularidad y la paciente nunca fue tratada con bifosfonatos. Cinco meses antes de la cirugía de colocación de implantes, la paciente

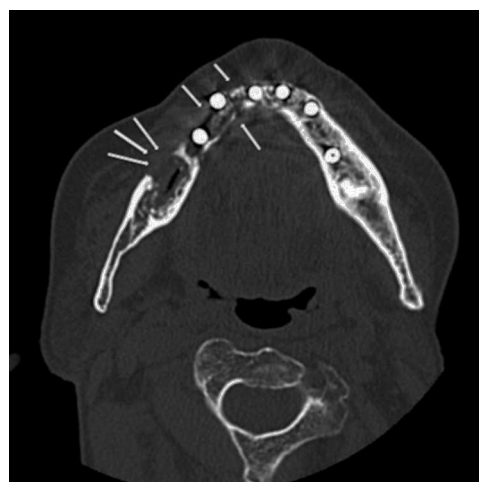


Figura 2 – TC que muestra lesiones óseas líticas con pérdida ósea compatibles con osteonecrosis.

comenzó tratamiento antirresortivo con denosumab 60 mg por vía subcutánea para tratar la osteoporosis. Solo se administró una sola dosis de 60 mg de denosumab. El examen físico mostró dolor a la palpación del reborde alveolar mandibular a nivel de las zonas de exposición ósea que correspondían con las extracciones dentales previas a la cirugía de los dientes 48 y 47 (fig. 1A). Una ortopantomografía puso de manifiesto la presencia de varias zonas osteolíticas a nivel del cuerpo mandibular derecho y alrededor de los implantes (fig. 1B). En una TC mandibular para determinar la extensión de las lesiones se observó una destrucción de 1,7 cm de longitud de la cortical vestibular del cuerpo mandibular derecho, espacios trabeculares dilatados e irregulares con áreas hipodensas compatibles con osteonecrosis a nivel de los implantes y de los alveolos de los dientes extraídos (fig. 2). Una gammagrafía ósea objetivó una infección severa a nivel mandibular (fig. 3). Se inició tratamiento conservador con

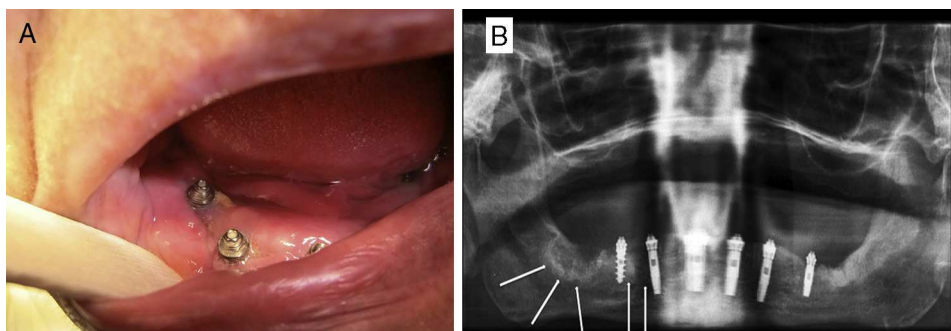


Figura 1 – A) Exposición ósea y supuración periimplantar. B) Ortopantomografía: Lesiones osteolíticas en cuerpo mandibular derecho y área periimplantar.

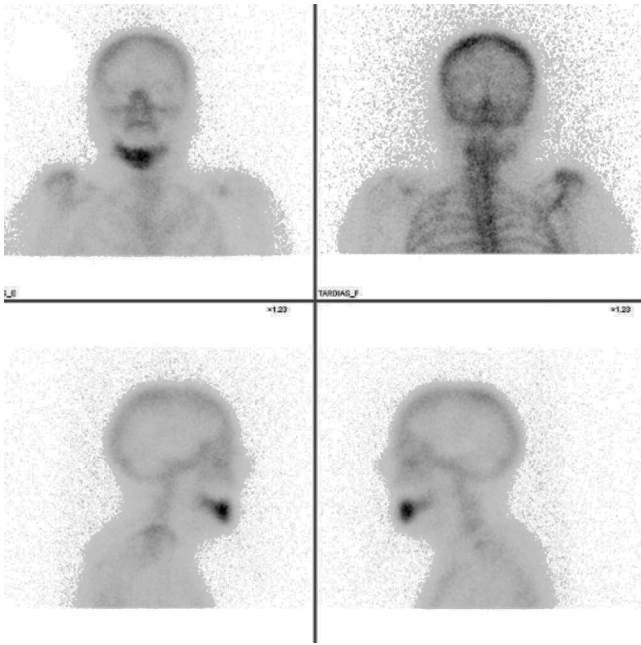


Figura 3 – Gammagrafía ósea que muestra una hipercaptación del área afecta compatible con un proceso inflamatorio-infeccioso.

antibióticos según protocolo de nuestro servicio (amoxicilina-clavulánico vía oral 875/125mg, 3 veces/día durante 15 días asociados con enjuagues de clorhexidina al 0,12%, 2-3 veces/día) y se interrumpió el tratamiento con denosumab. A las 2 semanas de iniciar el tratamiento, la paciente presentó mejoría del dolor, con desaparición de la supuración y mejoría de la periimplantitis. Se inició entonces el tratamiento a dosis bajas con teriparatida 20 µg subcutánea en inyección diaria durante 6 meses. Pasado este tiempo, se suspendió en ese momento el tratamiento con teriparatida, ya que los focos de exposición ósea fueron cubiertos por mucosa oral



Figura 4 – TC de control postratamiento donde se observa remodelado óseo en las zonas osteolíticas previas.



Figura 5 – Rehabilitación protésica de la paciente tras curación del proceso osteonecrotico.

sana, observándose en una TC de control una recuperación de la densidad ósea a nivel de las zonas osteolíticas con cierto grado de esclerosis (fig. 4). En la actualidad, 8 meses después de la finalización del tratamiento con teriparatida, la paciente se encuentra asintomática, habiéndose realizado la rehabilitación protésica sobre los implantes viables 6 meses de la remisión completa de las lesiones (fig. 5).

Discusión

En los últimos años muchos estudios y revisiones han sido publicadas sobre la acción de los bifosfonatos sobre los maxilares como agentes causantes de osteoquimionerosis. Desde la comercialización de denosumab varios artículos publicados han advertido de la existencia de osteonecrosis de los maxilares (ONM) en pacientes tratados con este antirresortivo. En 3 ensayos clínicos denosumab (n = 52) demostró un mayor riesgo de desarrollar osteonecrosis mandibular en comparación con ácido zoledrónico (ZA) (n = 37) con una relación de 1,4:1 (p > 0,05) (tabla 1)³, siendo la mandíbula en ambos casos, la localización más frecuente de aparición de ONM.

La patogénesis de la ONM asociada a agentes antirresortivos no está completamente definida, a pesar de que hay muchas publicaciones que tratan de explicar su etiología⁴.

Haciendo referencia a denosumab se ha establecido la hipótesis de que una inhibición exagerada de la osteoclastogénesis y una disminución rápida del recambio óseo añadido a un daño tisular macrófágico, podrían desencadenar el desarrollo de osteonecrosis⁵.

La cirugía dentoalveolar, las extracciones dentales, una mala higiene bucal, prótesis dentales entre otros, han sido propuestos como factores de riesgo independientes para la ONM⁶. Por lo tanto, un adecuado cuidado dental preventivo antes de comenzar el tratamiento con denosumab puede reducir la incidencia de osteonecrosis mandibular en pacientes tratados con este medicamento. Hasta la fecha no hay estudios que indiquen cuánto tiempo se debe esperar antes de realizar procedimientos dentales invasivos tras haber interrumpido el tratamiento con denosumab, y cuánto tiempo después del

Tabla 1 – Casos de ONM de 3 ensayos clínicos inducidos por ácido zoledrónico y denosumab. Comparativa de los episodios asociados y de la localización de la ONM

ONM	Zoledrónico (n = 37)	Denosumab (n = 52)	Total (N = 89)
<i>Episodio oral asociado*</i> :			
Extracción dental	24 (64,9)	31 (59,6)	55 (61,8)
Coincidiendo con infección oral	17 (45,9)	26 (50,0)	43 (48,3)
Dolor maxilar-mandíbula	25 (67,9)	48 (93,2)	73 (82,0)
<i>Localización de la ONM:</i>			
Mandíbula	31 (83,8)	34 (65,4)	65 (73,0)
Maxilar	5 (13,5)	15 (28,8)	20 (22,5)
Ambos	1 (2,7)	3 (5,8)	4 (4,5)

ONM: osteonecrosis de los maxilares.

* Las extracciones orales se informaron durante el estudio; el dolor en maxilares y la infección oral fueron diagnosticadas antes o al mismo tiempo que la ONM.

tratamiento con denosumab, el riesgo de ONM sigue siendo elevado.

Sin embargo, a diferencia de los bifosfonatos, denosumab no se incorpora a la matriz ósea, es por eso que en el caso de la ONM por denosumab las lesiones podrían curar con una tasa de éxito mayor⁷.

En nuestro caso, la infección y la supuración desaparecieron con el tratamiento antibiótico descrito. Tras suspender la administración de denosumab e iniciar tratamiento con 20 µg de teriparatida diarios en inyección subcutánea se observó con solo un mes de tratamiento una mejoría de todos los síntomas y una disminución en la extensión de las lesiones.

Recientemente, se han presentado 7 informes de casos independientes en los que pacientes con ONM por bifosfonatos fueron tratados con teriparatida consiguiéndose la resolución de las lesiones óseas⁸⁻¹⁴, Subramanian et al.⁴ recogen cada uno de estos casos en los que la duración del tratamiento con teriparatida hasta obtener la curación de las lesiones osciló entre las 8 semanas en el mejor de los casos hasta los 10 meses. Todos los pacientes fueron tratados con alendronato excepto el caso descrito por Lau y Adachi¹⁰ que fue tratado con una combinación de bifosfonatos, y el caso publicado por Iwamoto et al.¹⁴ que fue tratado con risendronato.

Actualmente no se han publicado casos de pacientes con ONM por denosumab tratados con teriparatida. Sin embargo, el mecanismo de acción de la teriparatida, que administrada de forma intermitente tiene un efecto anabólico sobre el hueso, podría justificar su uso en estos casos, ya que la teriparatida promueve la expresión del RANKL en preosteoblastos, incrementando la activación y el reclutamiento de osteoclastos mediado por osteoblastos. Estos fenómenos, descritos en el modelo patogénico para la osteonecrosis por bifosfonatos propuesto por Subramanian et al.⁴ y válido para la osteonecrosis por denosumab, se traducen en un incremento del remodelado óseo contrarrestando el efecto antirresortivo de denosumab.

Es importante destacar que la teriparatida no está indicada en pacientes con hipercalcemia, enfermedad ósea metastásica, enfermedad de Paget del hueso, embarazo, pacientes con enfermedad ósea sometidos a radioterapia, insuficiencia renal y hepática¹⁵. También se debe tener en cuenta que la teriparatida no debe administrarse durante más de 24 meses. Esta limitación temporal se debe al informe de un estudio con ratas

Fisher tratadas con teriparatida en el que un único espécimen sufrió un osteosarcoma¹⁵. Este efecto no se ha observado en otras especies. La duración y dosis óptima de teriparatida para tratar la ONM asociadas a bifosfonatos o a denosumab se desconocen. En nuestro caso fueron suficientes 6 meses de tratamiento con teriparatida 20 µg diarios para conseguir la remisión de las lesiones y obtener una recuperación ósea de las lesiones osteolíticas.

Conclusión

Los odontoestomatólogos y los cirujanos orales y maxilofaciales deben ser conscientes de los potenciales efectos adversos en pacientes que han sido tratados con denosumab y que van a someterse a un procedimiento oral invasivo. Un adecuado programa preventivo dental antes de comenzar el tratamiento con denosumab puede reducir la incidencia de ONM, ya que una sola dosis del fármaco puede inducir esta enfermedad.

Los pacientes con ONM por denosumab pueden beneficiarse del tratamiento adyuvante con teriparatida a bajas dosis, ya que contrarrestan los efectos antirresortivos del denosumab favoreciendo el remodelado óseo.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que los procedimientos seguidos se conformaron a las normas éticas del comité de experimentación humana responsable y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kostenuik PJ. Osteoprotegerin and RANKL regulate bone resorption, density, geometry and strength. *Curr Opin Pharmacol.* 2005;5:618-25.
2. Papapoulos S, Chapurlat R, Libanati C, Brandi ML, Brown JP, Czerwiński E, et al. Five years of denosumab exposure in women with postmenopausal osteoporosis: Results from the first two years of the FREEDOM extension. *J Bone Miner Res.* 2012;27:694-701.
3. Saad F, Brown JE, van Poznak C, Ibrahim T, Stemmer SM, Stopeck AT, et al. Incidence, risk factors, and outcomes of osteonecrosis of the jaw: Integrated analysis from three blinded active-controlled phase III trials in cancer patients with bone metastases. *Ann Oncol.* 2012;23:1341-7.
4. Subramanian G, Cohen HV, Quek SY. A model for the pathogenesis of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw and teriparatide's potential role in its resolution. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2011;112:744-53.
5. Reid IR, Cornish J. Epidemiology and pathogenesis of osteonecrosis of the jaw. *Nat Rev Rheumatol.* 2011;8:90-6.
6. 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;67 Suppl 5:S2-12.
7. Kyrgidis A, Toulis KA. Denosumab-related osteonecrosis of the jaws. *Osteoporos Int.* 2011;22:369-70.
8. Cheung A, Seeman E. Teriparatide therapy for alendronate associated osteonecrosis of the jaw. *N Engl J Med.* 2010;363:2473-4.
9. Harper RP, Fung E. Resolution of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the mandible: Possible application for intermittent low-dose parathyroid hormone [rhPTH(1-34)]. *J Oral Maxillofac Surg.* 2007;65:573-80.
10. Lau AN, Adachi JD. Resolution of osteonecrosis of the jaw after teriparatide [recombinant human PTH-(1-34)] therapy. *J Rheumatol.* 2009;36:1835-7.
11. Lee JJ, Cheng SJ, Jeng JH, Chiang CP, Lau HP, Kok SH. Successful treatment of advanced bisphosphonate-related osteonecrosis of the mandible with adjunctive teriparatide therapy. *Head Neck.* 2011;33:1366-71.
12. Narongroeknawin P, Danila MI, Humphreys LG Jr, Barasch A, Curtis JR. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw, with healing after teriparatide: A review of the literature and a case report. *Spec Care Dentist.* 2010;30:77-82.
13. Tsai KY, Huang CS, Huang GM, Yu CT. More on the resolution of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw. *J Rheumatol.* 2010;37:675.
14. Iwamoto J, Yago K, Sato Y, Matsumoto H. Teriparatide therapy for bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw in an elderly Japanese woman with severe osteoporosis. *Clin Drug Investig.* 2012;32:547-53.
15. Girotra M, Rubin MR, Bilezikian JP. The use of parathyroid hormone in the treatment of osteoporosis. *Rev Endocr Metab Disord.* 2006;7:113-21.