Osteonecrosis mandibular asociada a denosumab en un paciente con procedimiento dental

Jaw osteonecrosis associated with denosumab in a patient with a dental procedure

JONATHAN J. DÍAZ-JURADO^{1*}, JUAN D. HIGUERA-COBOS^{1,2,3}, MAYRA A. PRADA-SERRANO¹ Y RICARDO MORALES-LATORRE⁴

¹Departamento de Medicina Interna, Universidad Autónoma de Bucaramanga (UNAB); ²Coordinación de Hospitalización Medicina Interna, Fundación Oftalmológica de Santander, Clínica Carlos Ardila Lulle (FOSCAL); ³Fundación para la Excelencia de la Medicina Clínica en Colombia, Fundación Clínica; ⁴Departamento de Cirugía Maxilofacial, Fundación Oftalmológica de Santander, Clínica "Carlos Ardila Lulle" (FOSCAL). Santander, Bucaramanga, Colombia

RESUMEN

Introducción: El denosumab es un medicamento usado para disminuir la resorción ósea. Son raros los efectos adversos del tipo osteonecrosis, sin embargo un historial previo de antirresortivos podría ser un propiciador, en especial en pacientes sometidos a procedimientos dentales. **Caso clínico:** Se presenta el caso de una mujer de 86 años con historial de tratamiento para osteoporosis iniciado con alendronato y posterior receso cambiado a denosumab, el cual continuó por 2.6 años, en quien se realizó manejo odontológico para periodontitis sin vigilancia médica adecuada y como consecuencia desarrolló evento de osteonecrosis mandibular. **Discusión:** El riesgo de presentar necrosis mandibular es muy infrecuente, sin embargo, aumenta en pacientes con factores de riesgo como proceso oncológico de base y previo manejo con alendronato u otros antirresortivos. El manejo se considera un evento resistente a tratamiento en muchos casos y se han recomendado procedimientos conservadores hasta intervención quirúrgica, reflejando diversas tasas de éxito para ambas elecciones, con mayor predilección por esta última. **Conclusiones:** Es necesario realizar más investigaciones sobre riesgos de osteonecrosis mandibular en medicamentos que afectan la actividad de los osteoclastos como el denosumab, en especial en quienes recibieron previamente tratamiento con otros bifosfonatos.

Palabras clave: Osteonecrosis. Enfermedades óseas metabólicas. Denosumab. Bifosfonatos. Alendronato. Cuidado dental.

ABSTRACT

Introduction: Denosumab is a medicine used to decrease bone resorption. Osteonecrosis-type adverse effects are rare, however a previous history of antiresorptives could be a propitiator, especially in patients undergoing dental procedures. **Clinical case:** We present the case of an 86-year-old woman with a history of treatment for osteoporosis started with alendronate and subsequent recess changed to denosumab, which continued for 2.6 years, in whom dental management for periodontitis was performed without adequate medical supervision, and as consequence she developed osteonecrosis of the jaw. **Discussion:** The risk of presenting jaw osteonecrosis is very infrequent; however, it increases in patients with risk factors such as a base oncological process and previous management with alendronate or other antiresorptives. Management is considered a treatment-resistant event in many cases and conservative procedures have been recommended until surgery, reflecting various success rates for both choices, with a greater predilection for the latter. **Conclusions:** More research is needed on the risks of jaw osteonecrosis in medications that affect the activity of osteoclasts such as denosumab, especially in those who previously received treatment with other bisphosphonates.

Key words: Osteonecrosis. Metabolic bone diseases. Denosumab. Bisphosphonates. Alendronate. Dental care.

Correspondencia:

*Jonathan J. Díaz-Jurado
E-mail: Jdiaz591@unab.edu.co

Fecha de recepción: 06-04-2020
Fecha de aceptación: 25-05-2020
DOI: 10.24875/RME.20000023

Disponible en internet: 02-06-2021
Rev Mex Endocrinol Metab Nutr. 2021;8:92-8

2462-4144 / © 2020 Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología, AC. Publicado por Permalyer. Éste es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

INTRODUCCIÓN

El denosumab es un anticuerpo monoclonal humano tipo IgG2 que actúa como un inhibidor del ligando RANK produciendo una inhibición de la función, diferenciación y supervivencia de los osteoclastos, que resulta en la disminución de la resorción ósea^{1,2}. La osteonecrosis mandibular es un evento adverso muy raro reportado con el uso de bifosfonatos o denosumab, principalmente en pacientes oncológicos³. Una larga duración de medicamentos antirresortivos se asocia proporcionalmente con el riesgo de presentar este evento clasificado como «osteonecrosis mandibular asociada a medicación», independiente del medicamento causal, siendo descritos principalmente los bifosfonatos por su larga vida media, con un alto riesgo en el paciente sometido a procedimientos dentales³⁻⁵. Se presenta el caso de una paciente en tratamiento con denosumab que desarrolla osteonecrosis mandibular sin patología oncológica de base, asociado a un antecedente de procedimiento dental sin conocimiento de nuestra unidad.

PRESENTACIÓN DE CASO

Paciente de género femenino de 86 años con antecedentes de importancia de hipertensión arterial, diabetes *mellitus* tipo 2 dependiente de insulina, enfermedad renal crónica estadio IV, insuficiencia venosa periférica, edentulismo parcial, periodontitis inadecuadamente supervisada y osteoporosis, este último tratado inicialmente con alendronato durante 4 años, descanso de 1 año sin medicamento y reinicio de terapia con denosumab, el cual cumple 2.6 años de tratamiento (Tabla 1), que acude a consulta por dolor intenso en zona mandibular. Al examen físico se visualiza lesión con comunicación externa y se valora sensación de masa (Fig. 1). La tomografía axial computarizada informa lesiones hipodensas que afectan la rama horizontal derecha del maxilar inferior de aspecto irregular a nivel medial con fragmentos óseos separados (Fig. 2). Se considera proceso compatible con osteonecrosis mandibular, se realiza curetaje y

Tabla 1. Patologías base de la paciente con su respectivo manejo médico

Patología	Fármaco
Hipertensión arterial	Valsartán 40 mg al día
Diabetes <i>mellitus</i> tipo 2	Insulina glargina 16 U al día
Diabetes <i>mellitus</i> tipo 2	Vildagliptina/metformina 50/100 mg cada 12 h
Osteoporosis	Calcio 1,500 mg/vitamina D 1,000 U al día
Osteoporosis	Denosumab 60 mg cada 6 meses (5/6 dosis-suspendida)
Periodontitis	Manejo particular no supervisado durante uso de denosumab

Figura 1. Valoración de la lesión a nivel mandibular inferior derecha.

colocación de placa de sistema fijación mandibular por tejido sano remanente esclerótico secundario a la edad (Fig. 3). Paciente con postoperatorio satisfactorio, se mantiene hospitalizada evaluando adecuada cicatrización sin exposición de material de fijación. Por no lesiones adicionales secundarias al procedimiento quirúrgico se decide suspender tratamiento

Figura 2. Imagen diagnstica del preoperatorio junto con reconstruccin tridimensional.

para osteoporosis considerando el riesgo de necrosis y se da egreso hospitalario con diagnstico de sequestrectoma maxilar inferior (Figs. 4 y 5). Despus de un ao de procedimiento y de haber suspendido el denosumab, con laboratorios de seguimiento (Tabla 2), la paciente ha tenido buena evolucin, sin nuevos procesos relacionados.

DISCUSIN

El denosumab se absorbe a travs del sistema linftico rpidamente drenando al sistema vascular. Los valores sricos alcanzan un mximo de 8 a 10 das (dosis nica) o de 10 a 14 das (dosis mltiples).

Figura 3. Imagen intraoperatoria de la lesión y colocación placa de sistema fijación mandibular.

Figura 4. Imagen diagnóstica del postoperatorio junto con reconstrucción tridimensional.

Tabla 2. Paraclínicos de seguimiento

Metabolito	Valor paciente	Valor referencia
Pirilinks (DPD)	34.6 nmol	3.0-7.4 nmol
DPD/creatinina	7	3.0-7.4
Electroforesis de proteínas	Leve aumento en alfa 2 y 1	-
Creatinina	1.25 mg/dl	0.7-1.3 mg/dl
Microalbuminuria	39.19 mg	< 30 mg
Fosfatasa alcalina	47 UI/L	44-147 UI/l
ALT	10 UI/L	5-60 UI/l
AST	17 UI/L	10-34 UI/l
BT	0.64 mg/dl	0.1-1.2 mg/dl
25-vitamina D	32.8 ng/ml	20-40 ng/ml
Calcio	10.1 mg/dl	8.5-10.2 mg/dl
Fósforo	4.5 mg/dl	2.5-4.5 mg/dl
Hb1Ac	5.7%	< 7%
PTH	40.3 pg/ml	10-55 pg/ml
Albúmina	3.79 g/dl	3.4-5.4 g/dl
Ácido úrico	4.9 mg/dl	2.4 y 6.0 mg/dl
VSG	15 mm/h	< 20 mm/h

DPD: desoxipiridinolina; ALT: alanina aminotransferasa; AST: aspartato aminotransferasa; BT: bilirrubinas totales; Hb1Ac: hemoglobina glucosilada; PTH: hormona paratiroidea; VSG: velocidad de sedimentación globular.

Figura 5. Valoración mandibular postoperatoria de la paciente.

Su vida media sérica varía entre 25 y 29 días. La eliminación es probable a través del sistema reticuloendotelial y los riñones no excretan una cantidad significativa^{1,6}. El riesgo de necrosis mandibular es extremadamente raro; en pacientes tratados con denosumab se estima del 0.01 al 0.03%, llegando hasta un 2% en pacientes con cáncer⁴.

El mecanismo asociado a la osteonecrosis no se conoce con exactitud, pero se han descrito factores de riesgo severos asociados con este desenlace, Aljohani, et al., en un total de 63 casos de osteonecrosis por denosumab, exponen los factores de riesgo de alta magnitud en esta población: periodontitis (como en esta paciente), extracción dental, cirugías dentoalveolares y/o dentaduras postizas. Estos autores describieron igualmente una localización predominante en la zona mandibular hasta en un 63.5%⁴. En pacientes con cáncer, los niveles bajos de hemoglobina, calcio sérico, hiperparatiroidismo secundario, diálisis renal y obesidad aumentan la incidencia de este evento; pero incluso pacientes sin cáncer, la hiperlipidemia/hipercolesterolemia, la terapia crónica con corticosteroides, los inmunosupresores, la quimioterapia o como en el caso presente, la diabetes mellitus con hipertensión aumentan el riesgo de osteonecrosis mandibular^{5,7}.

Se plantea que el tratamiento secuencial con bifosfonatos y denosumab aumenta el riesgo de osteonecrosis mandibular con una media de 60 meses de tratamiento del bifosfonato y 3 a 4 dosis de denosumab, debido a un efecto adicional del denosumab sobre el bifosfonato residual, el cual puede llegar a durar hasta 10 años a nivel óseo en el caso del alendronato. Este evento principalmente se ha descrito en pacientes oncológicos, sin embargo, estudios recientes han sugerido un aumento en la participación de pacientes con osteoporosis^{8,9}. Similar a nuestro paciente, Yarom, et al. describen una presentación más rápida de osteonecrosis mandibular con denosumab en pacientes previamente tratados con bifosfonatos en comparación con quienes no habían recibido antes bifosfonatos². Igualmente, Voss, et al. documentan 52 casos de pacientes tratados para osteoporosis que sufrieron un evento relacionado con osteonecrosis mandibular, de los cuales 11 pacientes presentaban el antecedente de tratamiento con bifosfonatos previo a denosumab, 3 pacientes en monoterapia con denosumab y finalmente los otros 38 con bifosfonatos en monoterapia⁸.

El abordaje en la «osteonecrosis mandibular relacionada con medicamentos» como el denosumab se considera un evento resistente a tratamiento en muchos casos. Se han recomendado desde procedimientos conservadores como la teriparatida hasta intervención quirúrgica, reflejando diversas tasas de éxito para ambas elecciones, con una mayor predilección por esta última, sobre todo en estadios avanzados de osteonecrosis. Aunque no se ha estandarizado un método universal como tratamiento, casos aplicados a revisiones internacionales refieren el desbridamiento local como una medida útil en quienes no respondan a terapia conservadora y quirúrgica en estadios 3 de enfermedad¹⁰⁻¹². Independientemente de la técnica elegida, se recomienda considerar extraer los dientes comprometidos por la necrosis y procurar suavizar las crestas óseas afiladas como el hueso crestal de las cavidades de extracción dental, ya que las crestas puntiagudas pueden dificultar la curación o dañar la mucosa. En este caso se decidió adicionar una placa de sistema matriz mandibular de bloqueo, con el fin de disminuir el contacto de la placa contra la tabla

ósea, que podía contribuir a una mayor necrosis, teniendo en cuenta que el tejido sano esclerótico y el edentulismo son factores de riesgo para fractura mandibular intraoperatoria y fractura tardía mandibular, por la disminución de la altura ósea y las fuerzas opuestas entre los músculos masetero y suprahioides¹¹.

Las recomendaciones para el manejo de estos pacientes no han sido claras en su mayoría, sin embargo, se pueden plantear diferentes estrategias de prevención, tales como el manejo de alteraciones o enfermedades bucales previas al uso de agentes antirresortivos o antiangiogénicos; igualmente, el empleo anterior y posterior de antibióticos en el paciente sometido a cirugía oral y, finalmente, la insistencia en la importancia de mantener una buena salud bucal en todo momento. Y aunque hace falta evidencia de gran magnitud, existen recomendaciones débiles de suspender el denosumab tres meses antes de cualquier procedimiento dental, esto considerando que a diferencia de los bifosfonatos, este, en su cinética y dinámica, no se une covalentemente, lo que le brinda una vida media de 30 días aproximadamente, suficiente para reducir su efecto previo a la intervención^{1,10,11,13}. El potencial de reversión del denosumab sugiere que la suspensión del tratamiento mientras se manejan las lesiones óseas debería formar parte del manejo del paciente y permitir la reanudación de la remodelación del hueso de la mandíbula, lo que puede defender la idea de la tasa de éxito en el manejo conservador en estos pacientes^{14,15}.

CONCLUSIÓN

La osteonecrosis asociada a medicación es una condición rara, sobre todo con el uso de denosumab. Es necesario realizar más investigaciones sobre riesgos de osteonecrosis mandibular en pacientes cuyo manejo afecte la actividad de los osteoclastos como el denosumab, en especial en quienes previamente recibieron bifosfonatos de efecto prolongado, como el alendronato en nuestro paciente. Lastimosamente no hay evidencia suficiente en el manejo de estos pacientes que nos permita seguir un consenso

universal, sin embargo, se deja abierto el interés científico en nuevas hipótesis prometedoras como el uso de teriparatida. Así mismo y de manera particular, recomendamos que en todo paciente se valore la relación entre riesgo y beneficio en las acciones médicas, como suspender el denosumab antes de un procedimiento dental, ya que si bien puede disminuir la efectividad del tratamiento, a diferencia de los bifosfonatos su riesgo de producir osteonecrosis mandibular disminuye retirándolo previamente. Finalmente, realizar un adecuado seguimiento periodontal en los pacientes en los que se plantee el cambio de bifosfonatos a denosumab, pues la evidencia apoya un mayor riesgo de presentar el evento.

FINANCIAMIENTO

La presente investigación no ha recibido ninguna beca específica de agencias de los sectores público, comercial o sin ánimo de lucro.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

RESPONSABILIDADES ÉTICAS

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

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.

BIBLIOGRAFÍA

1. You TM, Lee KH, Lee SH, Park W. Denosumab-related osteonecrosis of the jaw: a case report and management based on pharmacokinetics. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2015;120(5):548-53.
2. Yarom N, Lazarovici TS, Whitefield S, Weissman T, Wasserzug O, Yahalom R. Rapid onset of osteonecrosis of the jaw in patients switching from bisphosphonates to denosumab. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2018;125(1):27-30.
3. Aljohani S, Fliefel R, Ihbe J, Kühnisch J, Ehrenfeld M, Otto S. What is the effect of anti-resorptive drugs (ARDs) on the development of medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ) in osteoporosis patients: A systematic review. *J Cranio-Maxillofacial Surg.* 2017;45(9):1493-502.
4. Aljohani S, Gaudin R, Weiser J, Tröltzsch M, Ehrenfeld M, Kaeppler G, et al. Osteonecrosis of the jaw in patients treated with denosumab: A multicenter case series. *J Cranio-Maxillofacial Surg.* 2018;46(9):1515-25.
5. Ruggiero SL, Dodson TB, Fantasia J, Goodday R, Aghaloo T, Mehrotra B, 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):1938-56.
6. De Molon RS, Shimamoto H, Bezouglaia O, Pirih FQ, Dry SM, Kostenuik P, et al. OPG-Fc but not zoledronic acid discontinuation reverses osteonecrosis of the jaws (ONJ) in mice. *J Bone Miner Res.* 2015;30(9):1627-40.
7. O'Halloran M, Boyd NM, Smith A. Denosumab and osteonecrosis of the jaws - The pharmacology, pathogenesis and a report of two cases. *Aust Dent J.* 2014;59(4):516-9.
8. Voss PJ, Steybe D, Poxleitner P, Schmelzeisen R, Munzenmayer C, Fuellgraf H, et al. Osteonecrosis of the jaw in patients transitioning from bisphosphonates to denosumab treatment for osteoporosis. *Odontology.* 2018;106(4).
9. Loyson T, Van Cann T, Schöffski P, Clement PM, Bechter O, Spriet I, et al. Incidence of osteonecrosis of the jaw in patients with bone metastases treated sequentially with bisphosphonates and denosumab. *Acta Clin Belgica Int J Clin Lab Med.* 2018;73(2):100-9.
10. Fassio A, Bertoldo F, Idolazzi L, Viapiana O, Rossini M, Gatti D. Drug-induced osteonecrosis of the jaw: the state of the art. *Reumatismo.* 2017;69(1):9.
11. Ristow O, Otto S, Troeltzsch M, Hohlweg-Majert B, Pautke C. Treatment perspectives for medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ). *J Cranio-Maxillofacial Surg.* 2015;43(2):290-3.
12. Khan AA, Morrison A, Kendler DL, 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(1):8-24.
13. 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. *J Bone Miner Res.* 2015;30(1):3-23.
14. Karl M. In vitro studies on CAD/CAM restorations fabricated with Proce- ra technology: an overview. *Quintessence Int.* 2015;46(7):561-74.
15. Malan J, Ettinger K, Naumann E, Beirne OR. The relationship of denosumab pharmacology and osteonecrosis of the jaws. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2012;114(6):671-6.