



# SEOENE

## **Sociedad Española de Odontología y Estomatología para pacientes con Necesidades Especiales**

### **Protocolo de actuación clínica en pacientes tratados con antirresortivos**

**Autores: M. Diniz-Freitas<sup>1,2</sup>**

<sup>1</sup>Unidad de Odontología para Pacientes con Necesidades Especiales. Facultad de Medicina y Odontología. Universidad de Santiago de Compostela, España.

<sup>2</sup>Grupo de Investigación en Odontología Médico-Quirúrgica. Instituto de Investigación Sanitaria de Santiago de Compostela (IDIS), España.

### **¿Cómo debo actuar si nuestro paciente refiere que toma o ha tomado algún tipo de fármaco antirresortivo para la osteoporosis o para alguna enfermedad neoplásica?**

El problema principal que plantea esta situación es la posible aparición de una "Osteonecrosis de los maxilares asociada a medicamentos" (ONMAM). La ONMAM es una condición poco frecuente que puede aparecer tras la exposición a fármacos antirresortivos y antiangiogénicos. Clínicamente, la ONMAM se define como un área de hueso expuesto o que puede sondarse a través de una fístula intra- o extra-oral, que persiste más de 8 semanas, en pacientes que no han recibido radioterapia ni presentan evidencia de metástasis en esa región anatómica.

Los antirresortivos reciben este nombre porque su mecanismo de acción consiste en disminuir el remodelado y la resorción ósea, al inhibir la diferenciación de los osteoclastos, alterar su funcionalidad y/o aumentar su apoptosis. Los más utilizados son los bisfosfonatos y el denosumab.

En líneas generales, los bisfosfonatos administrados por vía oral o intravenosa a dosis bajas, están indicados en el tratamiento de la osteoporosis, la osteopenia y otros trastornos menos comunes como la enfermedad de Paget y la osteogénesis imperfecta (Tabla 1); la prevalencia de ONMAM con estos regímenes es baja y se ha estimado en 0,0001- 0,01%.



## **SEOENE**

### ***Sociedad Española de Odontología y Estomatología para pacientes con Necesidades Especiales***

Los bisfosfonatos intravenosos a altas dosis se administran sobre todo en pacientes oncológicos, para el tratamiento de la hipercalcemia maligna y de las metástasis óseas por tumores sólidos (Tabla 1); la prevalencia de ONMAM en estos pacientes oncológicos es de 1-10%.

El denosumab, administrado por vía subcutánea, está indicado fundamentalmente para combatir la osteoporosis y en neoplasias avanzadas con afectación ósea (Tabla 1). En los pacientes osteoporóticos se utilizan dosis más bajas y el riesgo de ONMAM es de 0,001-0,15%, mientras que entre los pacientes oncológicos se estima en un 1,1%.

Los antiangiogénicos tienen su indicación primordial en la patología neoplásica y sus principales representantes son los inhibidores del factor de crecimiento endotelial vascular (ej. Bevacizumab). También se han relacionado con la aparición de ONMAM los inhibidores de la tirosina quinasa (ej. Sunitinib), los inhibidores de la diana de rapamicina en células de mamífero (mTORi) (ej. Everolimus) y algunos citotóxicos antineoplásicos.

Teniendo en cuenta que el manejo de estas lesiones una vez establecidas es complejo y su evolución difícil de predecir (principalmente en los casos avanzados), la prevención y el control de los factores de riesgo adquiere una especial relevancia.

#### **Factores de riesgo de ONMAM**

Los factores de riesgo inherentes al fármaco más relevantes para el desarrollo de la ONMAM en pacientes tratados con antirresortivos son: la dosis acumulada, la potencia relativa del agente administrado, la duración del tratamiento y la indicación terapéutica.

Tradicionalmente, el riesgo de ONMAM secundaria a los antirresortivos se evaluaba en consonancia con su vía de administración (oral, subcutánea o intravenosa); sin embargo, en la actualidad se admite que la dosis y la indicación



## **SEOENE**

***Sociedad Española de Odontología y Estomatología  
para pacientes con Necesidades Especiales***

terapéutica son más importantes que la vía de administración. En términos generales, las dosis bajas se utilizan para el tratamiento de la osteoporosis, mientras que las dosis altas se administran a pacientes con cáncer o con metástasis óseas.

Otro de los principales factores de riesgo es la duración del tratamiento. En el caso de los bisfosfonatos orales se ha descrito un incremento del 0,1% al 0,2% tras 4 años de terapia. En pacientes oncológicos a los que se administran bisfosfonatos por vía intravenosa, la incidencia estimada de ONMAM en los 3 primeros años de tratamiento es de 0,5%, 1,0% y 1,3%, respectivamente, mientras que en los que reciben denosumab es de 0,8%, 1,8% y 1,8%, respectivamente.

La ONMAM en pacientes osteoporóticos tiene una frecuencia hasta 100 veces inferior a la observada en los oncológicos. Sin embargo, aproximadamente el 40% de los casos de ONMAM no corresponden a pacientes neoplásicos, sino que responden al gran número de antirresortivos que se prescriben para combatir los trastornos del metabolismo óseo.

También se consideran factores de riesgo el consumo crónico de corticoides, la administración concomitante de otras terapias oncológicas (especialmente los antiangiogénicos), el hábito tabáquico y comorbidades como anemia, diabetes mellitus, enfermedad renal crónica y artritis reumatoide. En aquellos pacientes tratados con denosumab, haber recibido previamente tratamiento con bisfosfonatos aumenta el riesgo y la severidad de las lesiones.

Aunque la ONMAM puede aparecer de forma espontánea (sin identificación de un factor desencadenante), la mayoría de los casos descritos en la literatura son secundarios a procedimientos dentales invasivos, principalmente a exodoncias (52-61% del total de casos); se estima que el riesgo de desarrollar ONMAM en pacientes expuestos a antirresortivos orales después de una extracción dental es del 0,5%, mientras que en pacientes oncológicos tratados con bisfosfonatos por vía intravenosa es del 1,6-14,8%.



## **SEOENE**

***Sociedad Española de Odontología y Estomatología  
para pacientes con Necesidades Especiales***

Recientemente, se ha sugerido que las infecciones crónicas como la presencia de enfermedad periodontal también constituye un factor de riesgo para el desarrollo de la ONMAN.

### **Actuación clínica recomendada**

Diferentes sociedades científicas han publicado guías clínicas con recomendaciones para el manejo de los pacientes que reciben tratamiento con antirresortivos y antiangiogénicos; sin embargo, sus propuestas son parcialmente contradictorias y la evidencia científica que las sustenta es escasa, debido principalmente a la falta de ensayos clínicos.

Teniendo en consideración los factores de riesgo inherentes al fármaco, las comorbilidades, la naturaleza del procedimiento odontológico que se va a afectar y el estado de salud oral, el riesgo de desarrollar ONMAM puede clasificarse en bajo, intermedio y alto. En la Tabla 2 se hace una propuesta de actuación clínica que está condicionada por la temporalización (antes de iniciar la terapia o durante el tratamiento) y por el nivel de riesgo de ONMAM de cada paciente.

### **Conclusiones**

Los pacientes con osteoporosis a los que se administran antirresortivos pueden someterse a procedimientos odontológicos con un margen de seguridad relativamente amplio, ya que en ellos el riesgo de desarrollar una ONMAM es bajo, especialmente en los 4 primeros años de exposición al fármaco y en ausencia de otros factores de riesgo concomitantes. Aún así, es preceptiva la obtención de un consentimiento informado específico.

Los pacientes oncológicos tratados con antirresortivos se consideran de alto riesgo de ONMAM. En ellos, se recomienda la implementación de un protocolo que



**SEOENE**

***Sociedad Española de Odontología y Estomatología  
para pacientes con Necesidades Especiales***

incluya medidas preventivas y estratégicas, aplicables fundamentalmente cuando se realicen procedimientos quirúrgicos en el área dentoalveolar.

En cualquier caso, este protocolo tiene carácter meramente informativo, y su aplicación está a expensas del criterio del facultativo en base a las características de cada paciente.



**SEOENE**

***Sociedad Española de Odontología y Estomatología  
para pacientes con Necesidades Especiales***

## **Referencias**

- Bugueno JM, Migliorati CA. The American Academy of Oral Medicine clinical practice statement: dental care for the patient on antiresorptive drug therapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2018 (en prensa).
- Coello Suanzes JA, Lledó Villar E. Recomendaciones en la prevención y manejo de la osteonecrosis maxilar por bisfosfonatos. *Sociedad Española de Epidemiología y Salud Pública Oral* 2013. ([www.sespo.es](http://www.sespo.es))
- Di Fede O, Panzarella V, Mauceri R, Fusco V, Bedogni A, Lo Muzio L, Sipmo Onj Board, Campisi G. The Dental Management of Patients at Risk of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw: New Paradigm of Primary Prevention. *Biomed Res Int* 2018;2018:2684924.
- Diniz-Freitas M, Limeres J. Prevention of medication-related osteonecrosis of the jaws secondary to tooth extractions. A systematic review. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2016;21:e250-9.
- Jayaraj R, Kumarasamy C, Ramalingam S, Devi A. Systematic review and meta-analysis of risk-reductive dental strategies for medication related osteonecrosis of the jaw among cancer patients: Approaches and strategies. *Oral Oncol* 2018;86:312-313.
- Khan AA, Morrison A, Kendler DL, Rizzoli R, Hanley DA, Felsenberg D, et al.; International Task Force on Osteonecrosis of the Jaw. 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; 20:8-24.
- Khosla S, Burr D, Cauley J, Dempster DW, Ebeling PR, Felsenberg D, et al.; American Society for Bone and Mineral Research. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Miner Res* 2007;22:1479-91.
- Nicolatou-Galitis O, Schiødt M, Mendes RA, Ripamonti C, Hope S, Drudge-Coates L, Niepel D, Van den Wyngaert T. Medication-related osteonecrosis of the jaw: definition and best practice for prevention, diagnosis, and treatment. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2018 (en prensa).
- Ruggiero SL, Dodson TB, Fantasia J, Goodday R, Aghaloo T, Mehrotra B, O'Ryan F. American association of oral and maxillofacial surgeons position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw - 2014 update. *J Oral Maxillofac Surg* 2014; 72:1938-56.
- Stavropoulos A, Bertl K, Pietschmann P, Pandis N, Schiødt M, Klinge B. The effect of antiresorptive drugs on implant therapy: Systematic review and meta-analysis. *Clin Oral Implants Res* 2018;29 Suppl 18:54-92.