



**DENOSUMAB: UN FÁRMACO CONTRA LA OSTEOPOROSIS PUEDE
COMPLICAR EL TRATAMIENTO DENTAL
DENOSUMAB: A DRUG AGAINST OSTEOPOROSIS CAN COMPLICATE
DENTAL TREATMENTS**

Martínez Ferrero, M., Fernández-Tresguerres Hernández-Gil, I.

Facultad Odontología UCM. Madrid. Correspondencia del autor a: mmarti12@ucm.es

RESUMEN

Introducción: En 2010 se aprobó en EEUU el uso clínico del Denosumab para el tratamiento de la osteoporosis. Aunque muchos lo confundan con un bisfosfonato, en realidad es un anticuerpo monoclonal que inhibe el RANKL. **Hipótesis y objetivos:** La hipótesis de este trabajo es que la osteonecrosis de los maxilares (ONM) es un efecto secundario del Denosumab. **Material y método:** Revisión bibliográfica desde la base de datos Pubmed así como en la Biblioteca de la UCM. **Discusión y resultados:** El Denosumab cobra su importancia en la etiología de la ONM por la supresión excesiva del remodelado óseo. Ante un paciente tratado con este fármaco hay que tener en cuenta el intervalo entre las dosis y la dosis acumulativa para evaluar el riesgo a desarrollarla. La AAOMS recomienda un abordaje multidisciplinar basado en la prevención. **Conclusiones:** Debemos modificar el término ONM por bisfosfonatos a ONM por fármacos. Esto hace que la historia clínica y la prevención sean fundamentales.

Palabras clave: osteoporosis, prolia, denosumab, osteonecrosis de los maxilares, ONM, ONJ.

SUMMARY

Introduction: In 2010, the clinical use of Denosumab for osteoporosis' treatment was approved in the EEUU. Even though a lot of people think that it is a bisphosphonate, actually it is a monoclonal antibody that inhibits RANKL. **Hypothesis and objectives:** The hypothesis of this article is that osteonecrosis of the jaw (ONJ) is an adverse effect of Denosumab. **Material and method:** Bibliographic review from the data base Pubmed and the virtual library of the UCM. **Discussion and results:** Denosumab, as an antiresorptive drug, gets its importance in the etiology of ONJ because of the excessive suppression of bone remodeling. In patients under treatment of this drug, we have to pay attention to the interval between the doses and the accumulative dose in order to evaluate the risk of developing it. The AAOMS suggests a multidisciplinary approach where the dentist assumes an important role, especially in prevention. **Conclusions:** We have to stop considering that the ONJ is only caused by bisphosphonates because other drugs such as Denosumab can also cause it. We should take preventative measures with this possibility.

Key Words: Osteoporosis, prolia, denosumab, ONJ, jaw osteonecrosis.

INTRODUCCIÓN

En 2001, el NIH (National Institute of Health) definió la osteoporosis como “enfermedad esquelética, caracterizada por una disminución de la resistencia ósea que predispone al paciente a un mayor riesgo de fractura”. Esta definición pone la importancia no solo en la menor cantidad de hueso, sino también en la calidad. Es la enfermedad metabólica ósea más prevalente en los países occidentales, afectando en España a más de tres millones de personas.

En 2010 se aprobó en EEUU el uso del Denosumab, anticuerpo monoclonal del RANKL, para el tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica (Prolia®) y para la prevención de metástasis óseas (Xgeva®). Al año siguiente se aprobó el Denosumab para incrementar la masa ósea en pacientes con cáncer de mama y próstata que desarrollan osteopenia secundaria a terapias de depresión androgénica o de inhibición de la aromatasa (Yamashita *et al*, (2012).

El RANKL (ligando del RANK) situado en la membrana de los osteoblastos y osteocitos es una citoquina activadora de la osteoclastogénesis. Su unión al RANK (Receptor del factor nuclear kappa B), situado en la membrana de los osteoclastos y pre-osteoclastos desencadena

el proceso de osteoclastogénesis. Asimismo, los osteoblastos y osteocitos son capaces de liberar al medio un receptor señuelo denominado osteoprotegerina (OPG), que es capaz de unirse al RANKL y así evitar su unión al RANK e impedir la cascada de eventos que llevan a la osteoclastogénesis. Por lo tanto, la inhibición del RANKL por parte del Denosumab suprime de una forma potente la osteoclastogénesis inhibiendo la resorción ósea. (Wada *et al*, 2008)

A pesar de que bisfosfonatos y Denosumab tienen diferente mecanismo antirresortivo ambos suprimen los osteoclastos, y por ello, nuestra hipótesis de trabajo es que la osteonecrosis de los maxilares (ONM) es un efecto secundario del Denosumab.

MATERIAL Y MÉTODO

Para la puesta al día en torno a las complicaciones odontológicas a causa del Denosumab se ha realizado una búsqueda bibliográfica en Pubmed y “Bucea”. Las palabras clave usadas en la búsqueda fueron: Denosumab AND osteonecrosis AND jaw. Se encontraron 155 resultados. Se usaron como criterios de inclusión que fueran posteriores a 2010, que hubieran sido publicados en revistas de impacto, que estuvieran en inglés o español, y que fueran revisiones del tema, estudios comparativos o clínicos en humanos. Se descartaron los que no tuvieran texto completo en línea y tras leer los *abstracts* elegimos finalmente 15 artículos.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

¿Es la osteonecrosis de los maxilares (ONM) un efecto secundario del Denosumab? ¿Por qué?

El Denosumab cobra importancia en la ONM por la supresión excesiva del remodelado óseo producida. La ONM en pacientes que están medicados con Denosumab se ha identificado durante ensayos clínicos que evaluaban la eficacia del tratamiento. (Malan *et al*, (2012)

Se ha encontrado un papel importante tanto del intervalo entre las dosis de Denosumab y la dosis acumulativa en el desarrollo de ONM relacionada con Denosumab. (Kyrgidis *et al*, (2011)

También Papapoulos *et al*, (2012), apoyan lo anterior reportando 2 casos de ONM entre 4550 mujeres dentro de un estudio que investigaba la eficacia y seguridad del fármaco para el tratamiento de la osteoporosis. Estas pacientes recibían 60 mg de Denosumab cada 6 meses.

¿Cuál es la prevalencia de la Osteonecrosis de los maxilares (ONM) provocada por Denosumab?

En los diferentes estudios revisados, la incidencia de la ONM en pacientes tratados con Denosumab varía del 0,9 al 5%. (Saad *et al*, (2011), (Fizazi *et al*, (2011). Sin embargo, la AAOMS diferencia el riesgo de ONM dependiendo de si el paciente está tratado con Prolia® o Xgeva®. Mientras que en pacientes que toman Prolia® se habla de una incidencia de entre el 0,7-1,9%; la incidencia cuando se toma Xgeva® aumenta siendo comparable con la del Zoledronato. También la incidencia aumenta proporcionalmente con la mayor duración del tratamiento.

¿Revierten los efectos del Denosumab tras su administración?

Taylor *et al*, 2010, describe un caso en el que la exposición ósea de osteonecrosis se resuelve espontáneamente con la exfoliación del hueso necrótico 15 meses después de la retirada del fármaco. Por su parte, Malan *et al* (2012) expone una diferencia en cuanto a la resolución de la ONM en pacientes tratados con Denosumab según se produzca en maxilar (11 meses tras la retirada) o mandíbula (18 meses). Ésta tiene que ver con la inhibición reversible del RANKL. Saad *et al*, (2011), por su parte, señaló la más rápida resolución de la ONM en pacientes que tomaban Denosumab respecto a los que eran tratados con bisfosfonatos.

Protocolo:

Actualmente no existe ninguna guía con evidencia para la toma de decisiones clínicas en Odontología a la hora de tratar pacientes medicados con inhibidores del RANKL. (Epstein *et al.*, 2013). Por lo tanto, es fundamental entender los efectos de los mismos en el metabolismo óseo y cómo puede afectar a nuestro tratamiento.

La AAOMS recomienda un abordaje multidisciplinar pacientes tratados con antirresortivos. Esto incluye la consulta con un Odontólogo. El inicio del cuidado de la salud oral disminuirá la necesidad de tratamiento dental, y con ello, la incidencia de la ONM. Vandone *et al.*, (2012), determinó que la disminución del riesgo era del 50%. Por tanto, se debe realizar un examen clínico y radiográfico, motivar y educar al paciente en materia de salud oral, realizar

aplicaciones de flúor, pautar enjuagues de clorhexidina, realizar tratamiento periodontal básico si lo necesita, diagnosticar presencia de restos radiculares, caries, patología periapical, estabilidad oclusal etc. Hinchí *et al* (2013). En cuanto a la retirada del fármaco antes de una extracción dental, el factor asociado más frecuente a la aparición de la ONM, hoy en día está en controversia.

CONCLUSIONES

La Asociación Dental Americana propone que debemos comenzar a utilizar el término “ONM por fármacos” que clásicamente solo se había asociado a bisfosfonatos. Es fundamental una buena historia clínica donde quede reflejada toda la medicación que toma el paciente.

A pesar de que la literatura muestra una prevalencia baja de ONM (0,7- 5%), cuando ocurre supone para los pacientes un problema funcional disminuyendo su calidad de vida. Con un protocolo preventivo disminuiríamos en gran medida esta situación. Por todo lo anterior, los Odontólogos tenemos que estar informados de los posibles efectos adversos de este tipo de fármaco por su posible implicación sobre el tratamiento dental.

BIBLIOGRAFÍA

- Epstein MS, Ephros HD, Epstein JB. 2013. Review of current literature and implications of RANKL inhibitors for oral health care providers. *Oral and Maxillofacial Surgery*.116(6): 437-42
- Fedele S, Bedogni G, Scoletta M, Favia G, Colella G, Agrillo A, Bettini G, Di Fede O, Oteri G, Fusco V, Gabriele M, Ottolenghi L, Valsecchi S, Porter S, Pok-Lam Fung, P, Saia G, Campisi Bedogni A. 2015. Up to a quarter of patients with osteonecrosis of the jaw associated with antiresorptive agents remain undiagnosed. *British journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 53:13-17
- Fizazi K, Caducci M, Smith M, et al. 2011. Denosumab versus Zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: a randomised, double-blind study. *Lancet*. 337:813-822.
- Hinchí NV, Jayaprash V, Rossitto RA, et al. 2013. Osteonecrosis of the jaw- Prevention and treatment strategies for oral health professionals. *Oral Oncology*. 49:878

- Kyrgidis A y Toulis KA. 2011 Denosumab-related osteonecrosis of the jaws. *Osteoporosis International*. 22:369-70.
- Malan J, Ettinger K, Naumann E, Berine OR. 2012. The relationship of denosumab pharmacology and osteonecrosis of the jaw. *Oral Surg Orl Med Oral Pathol Oral Radiol*. 114:671-676
- Papapoulos S, Chapurlat R, Libanati C, Brandi ML, Brown JO, Czerwinski E, et al. 2012 Five years of denosumab exposure in women with postmenopausal osteoporosis: results from the first two years of the freedom extension. *J Bone Miner Res*. 27:694-701
- Saad F, Brown JE, Van Poznak C, Ibrahim T, temmer SM, Stopeck AT, et al. 2011 Indicence, 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*. 23:1341-7.
- Taylor KH, Middlefell LS, Mizen KD. 2010. Osteonecrosis of the jaws induced by anti-RANK ligand therapy. *Br J Oral Maxillofac Surg* 48:221-3
- Vandone AM, Donadio M, Mozzati M, et al. 2012 Impact of dental care in the prevention of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: A single-center clinical experience. *Ann Oncol*. 23:193
- Wada T, Nakashima, Hiroshi N, Penninger. 2008. RANKL-RANK signaling in osteoclastogenesis and bone disease. *Trends in Molecular Medicine*. 12(1): 17-25
- Yamashita J y McCauley LK. 2012. Antiresorptives and Osteonecrosis of the Jaw. *Journal of Evidence-Based dental practice*. 12(supplement 1)233-47.