

Diagnóstico temprano de Osteonecrosis de la mandíbula relacionada a la medicación (MRONJ)

Early Diagnosis of Medication Related Osteonecrosis of the Jaw (MRONJ)

AUTORAS

OD. MARÍA EUGENIA AVENDAÑO

Especialista en Prostodoncia. Universidad Nacional de Cuyo.
Docente de la Catedra Diagnóstico por Imágenes I. Facultad de Odontología. Universidad Nacional de Cuyo.

DRA. ADRIANA POLETO

Doctora en Odontología. Universidad Nacional de Córdoba.
Docente e Investigadora de la Universidad Nacional de Cuyo y Universidad de Mendoza.
Directora de la Carrera de Especialización en Diagnóstico por Imágenes de la Región Bucomaxilofacial. Universidad Nacional del Nordeste.

DRA. SUSANA ZENI

Doctora en Química de la Universidad de Buenos Aires
Docente de la Catedra Química. Facultad de Odontología. Universidad de Buenos Aires
Investigadora del Laboratorio de Osteopatías Metabólicas. Instituto de Inmunología, Genética y Metabolismo - Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas Conicet - Universidad de Buenos Aires.

RESUMEN

La osteonecrosis de la mandíbula relacionada a la mediación (MRONJ) es un efecto secundario adverso al uso de drogas antirresortivas o antiangiogénicas. Una vez que la necrosis ósea ha avanzado de manera tal que el hueso se encuentra expuesto a la cavidad oral, el tratamiento es dificultoso y puede terminar en la resección del hueso afectando, resultando una solución de continuidad en el maxilar afectado. Se considera una condición irreversible, y por lo tanto los esfuerzos deben estar dirigidos a su prevención, tanto antes como después del inicio de la terapia farmacológica. Los métodos de diagnóstico complementarios, como la radiografía panorámica o la tomografía computada de haz cónico (CBCT) son herramientas muy útiles que permiten un diagnóstico temprano de MRONJ.

Palabras clave: osteonecrosis de la mandíbula, MRONJ, diagnóstico radiográfico, CBCT.

ABSTRACT

Medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ) is an adverse side effect of the use of antiresorptive or antiangiogenic drugs. Once the bone necrosis has progressed and the bone is exposed to the oral cavity, treatment is difficult and may end in resection of the affected bone, resulting in a continuity solution in the affected jaw. It is considered an irreversible condition, and therefore efforts should be directed at its prevention, both before and after the start of drug therapy. Complementary diagnostic methods such as panoramic radiograph or cone-beam computed tomography (CBCT) are very useful tools that enable early diagnosis of MRONJ.

Key words: osteonecrosis of the jaw, MRONJ, radiographic diagnosis, CBCT.

Diagnóstico temprano de Osteonecrosis de la mandíbula relacionada a la medicación (MRONJ)

Od. María Eugenia Avendaño; Dra. Adriana Poletto; Dra. Susana Zeni

INTRODUCCIÓN

La osteonecrosis de la mandíbula relacionada a la medicación (MRONJ) es un efecto secundario adverso al uso de ciertos medicamentos que, si bien es relativamente poco frecuente, sus efectos son graves. Aunque su asociación al tratamiento crónico con bifosfonatos (BPs) (BRONJ) es la más conocida, dicha patología también se encuentra vinculada al uso de otras drogas antirresortivos o antiangiogénicos. (1) (2)

HISTORIA

Los BPs comenzaron a utilizarse como anticatabólicos para el tratamiento de distintas patologías óseas en 1977. Sin embargo, los primeros casos de BRONJ fueron descritos en 2002, 9 meses después de que el ácido zoledrónico (BP intravenoso) recibiera la aprobación reglamentaria para su comercialización. La FDA (Food and Drug Administration) recibió informes de nueve pacientes con cáncer, que fueron tratados con ácido zoledrónico, que inesperadamente desarrollaron osteonecrosis de la mandíbula. La mayoría de dichos pacientes habían sido sometidos a tratamientos quirúrgicos odontológicos u otros procedimientos invasivos dentales. (3)

En el año 2003 Marx dio a conocer 36 casos a través de una Carta al Editor. (4) En dicha carta el autor informó que los pacientes fueron tratados con amino-BPs por vía endovenosa y que desarrollaron exposición ósea dolorosa en la mandíbula, maxilar superior o en ambas regiones, la cual no respondió a cirugía o tratamientos médicos.

Ruggiero et al (5) publicaron el primer informe sobre BRONJ basado en una revisión retrospectiva de los pacientes que concurren a su Servicio de Cirugía Oral con diagnóstico de osteomielitis y antecedentes de terapia crónica

con BPs, entre los años 2001 y 2003, y se identificaron 63 pacientes.

En 2010, se observó osteonecrosis por el tratamiento con Denosumab (DMAB) y posteriormente se informó que el factor de crecimiento endotelial anti-vascular denominado bevacizumab también la inducía. Recientemente se ha informado que el anticuerpo anti-esclerostina denominado romosozumab también es responsable de causar esta patología. Por eso la American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons (AAOMS) ha propuesto el término general de osteonecrosis de la mandíbula asociada al uso de medicamentos (MRONJ). (8)

DEFINICIÓN

En el año 2014 la AAOMS actualizó la definición estableciendo lo siguiente:

- Hueso expuesto o hueso que puede sondearse a través de una fistula intraoral o extraoral en la región maxilofacial que ha persistido durante más de 8 semanas
 - Tratamiento actual o previo con agentes antirresortivos o antiangiogénicos - y sin antecedentes de radioterapia en las mandíbulas o enfermedad metastásica obvia en las mandíbulas. (6)
- Se consideran 8 semanas, debido a que éste es un promedio de tiempo en el cual la mayoría de los traumas y procedimientos quirúrgicos orales, en pacientes sanos, deberían cicatrizar (7), mientras que la presencia de radioterapia conduciría a un diagnóstico de osteoradionecrosis. (8)

DIAGNÓSTICO CLÍNICO

Inicialmente, la exposición ósea se consideró un criterio indispensable para el determinar la existencia de MRONJ. Sin embargo, varios autores (9) (10) (11) reportaron casos de pacientes con síntomas de MRONJ que no presentaban

hueso necrótico expuesto en la cavidad oral, y que requerían tratamiento inmediato. Con el seguimiento, finalmente desarrollaron la característica exposición ósea. Esto generó dudas respecto a la definición de MRONJ. Como el diagnóstico es principalmente clínico, el inicio del tratamiento podría retrasarse si se espera a que haya hueso expuesto. En el año 2009, la American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons estratificó la enfermedad en estadios: (12)

- Categoría de riesgo: ausencia aparente de hueso necrótico en pacientes que han sido tratados con BPs orales o intravenosos.
- Estadio 0: ausencia de evidencia clínica de hueso necrótico, pero presencia de hallazgos clínicos no específicos o síntomas.
- Estadio 1: hueso expuesto y necrótico en pacientes asintomáticos sin evidencia de infección.
- Estadio 2: hueso expuesto y necrótico asociado con infección, evidenciada por dolor y eritema en la región, con o sin drenaje purulento.
- Estadio 3: hueso expuesto y necrótico en pacientes con dolor, infección y uno o más de los siguientes: hueso expuesto y necrótico que se extiende más allá del alveolo (borde inferior y rama de la mandíbula, seno maxilar y apófisis cigomática del maxilar) que resulta en fractura patológica, fistula extraoral, comunicación buco sinusal o buco nasal, osteólisis que se extiende al borde inferior de la mandíbula o al piso del seno maxilar.

DIAGNÓSTICO POR IMÁGENES

En los hallazgos de imágenes diagnósticas asociados a MRONJ se ha observado: osteólisis, esclerosis ósea, erosión de la cortical ósea, secuestros óseos, alveolo vacío persistente luego de una exodoncia, neoformación perióstica, ra-

Diagnóstico temprano de Osteonecrosis de la mandíbula relacionada a la medicación (MRONJ)

Od. María Eugenia Avendaño; Dra. Adriana Poletto; Dra. Susana Zeni

diolucidez perirradicular, engrosamiento de la lámina dura, y estrechamiento del conducto dentario inferior. (13) (14) Las radiografías simples pueden revelar alteraciones en la estructura ósea y cambios de densidad trabecular. Para examinar ambos maxilares en su totalidad se recurre al examen panorámico como método de detección. Sin embargo, las imágenes de baja calidad no distinguen claramente entre el hueso necrótico y el hueso sano, y las enfermedades en etapas tempranas se pueden pasar por alto frecuentemente. (15)

La exploración por tomografía convencional (TC) y la CBCT proporcionan imágenes tridimensionales del hueso esponjoso y cortical involucrado y pueden identificar regiones tanto osteoescleróticas como osteolíticas. Ambas técnicas ofrecen imágenes tomográficas de alta calidad para revelar las lesiones óseas de MRONJ. La TC puede determinar tanto la presencia de secuestro óseo como la reacción perióstica y la integridad de las estructuras vitales adyacentes. Es posible que no se detecte la etapa temprana de osteonecrosis, pero la evaluación de las diferencias de hueso cortical y trabecular en el sitio sintomático puede ayudar en el diagnóstico de la enfermedad. La CBCT aporta hallazgos similares de las áreas de osteonecrosis que la TC, pero produce menor radiación y tiene mayor resolución espacial con una mejor calidad de imagen, especialmente para el hueso esponjoso en un campo de visión pequeño. (14) (16) (17)

Las imágenes por resonancia magnética (IRM) son menos precisas en la información ósea que las tomografías computarizadas. En este sentido, es posible que la IRM no demuestre la extensión completa de los cambios óseos y puede

dar un diagnóstico falso positivo. (18) La gammagrafía con radioisótopo tecnecio 99 (imagen nuclear de gammagrafía ósea) tiene una alta sensibilidad para el diagnóstico de enfermedad precoz y la osteonecrosis isquémica. Su sensibilidad depende de la etapa de la lesión osteonecrótica y del cambio en la vascularización. Los principales inconvenientes incluyen exposición significativa a la radiación, procedimiento prolongado y baja resolución lo que dificulta la diferenciación entre procesos inflamatorios y metastásicos y entre cicatrización de lesiones osteolíticas y el avance de las lesiones osteoblásticas. (19) (20)

Debido a las características radiográficas inespecíficas de MRONJ, las imágenes proporcionan una buena evaluación del área involucrada y pueden ayudar a identificar la extensión de la enfermedad ósea, pero no proporcionan una diferenciación de la calidad del hueso. Desde el punto de vista clínico, la información obtenida por CT o CBCT puede ser usada para analizar la calidad y cantidad de hueso. La unidad Hounsfield (HU) es un parámetro definido para cuantificar la calidad ósea. (21) La relación entre las propiedades mecánicas y los datos de HU podrían clarificar los datos obtenidos por tomografía.

La microarquitectura del hueso trabecular es un indicador importante para determinar sus características mecánicas apropiadamente. (22) La histomorfometría ósea fue la técnica típicamente empleada para su evaluación; sin embargo, sólo obtiene secciones bidireccionales y es considerada invasiva. En la actualidad la CBCT permite evaluar el espesor trabecular (TbTh), la separación trabecular (TbSp), la fracción de

volumen óseo (BV/TV), y la conectividad, los cuales son considerados como parámetros básicos para el análisis de la microarquitectura ósea. (23) Existen equipos de CBCT que cuentan con software adecuado para análisis histomorfométricos.

CONCLUSIONES

Muchos estudios han tenido como objetivo la prevención y el diagnóstico temprano de MRONJ. Se busca identificar signos tempranos de osteonecrosis para tomar medidas adecuadas y oportunas antes del desarrollo de exposición ósea. Para esto es fundamental el control odontológico frecuente de pacientes que consumen medicamentos antirresortivos o antiangiogénicos.

La radiografía panorámica debería estar indicada como estudio de rutina. Proporciona una excelente evaluación general de todo el maxilar y es capaz de mostrar signos claros de lesiones. Sin embargo, la pérdida mineral debe ser del 30-50% para ser visible, los márgenes de las áreas necróticas y el hueso sano no siempre están bien definidos y la formación de hueso nuevo subperióstico suele no ser evidente. Esto hace que lesiones iniciales puedan pasarse por alto.

Para el diagnóstico temprano debería indicarse una CBCT, que permite ver lesiones iniciales, como engrosamiento perióstico, alteraciones en la densidad ósea, pérdida de hueso trabecular y erosión del hueso cortical, antes de que el hueso necrótico pueda detectarse clínicamente. Además, con software específico, permite el análisis histomorfométrico, que evalúa no solo la cantidad sino la calidad ósea.

Diagnóstico temprano de Osteonecrosis de la mandíbula relacionada a la medicación (MRONJ)

Od. María Eugenia Avendaño; Dra. Adriana Poletto; Dra. Susana Zeni

BIBLIOGRAFÍA

1. EGUIA A, BAGÁN-DEBÓN L, CARDONA F. Review and update on drugs related to the development of osteonecrosis of the jaw. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2020 Enero; 1(1).
2. BETH-TASDOGAN NH, MAYER B, HUSSEIN H, ZOLK O. Interventions for managing medication-related osteonecrosis of the jaw. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017; 10.
3. EDWARDS B, MRINAL GOUNDER M, MCKOY J, FARRUGIA M, MIGLIORATI C, SINHAL S. Pharmacovigilance and reporting oversight in US FDA fast-track process: bisphosphonates and osteonecrosis of the jaw. *Lancet Oncol*. 2008; 9(12): p. 1166-1172.
4. MARX R. Pamidronate (Aredia) and Zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. *J Oral Maxillofac Surg*. 2003; 61: p. 1115-1117.
5. RUGGIERO S, MEHROTRA B, RIOSEMBERG T, ENGROFF S. Osteonecrosis of the jaws associated with the use of bisphosphonates: a review of 63 cases. *J Oral Maxillofac Surg*. 2004; 62(5): p. 527-534.
6. RUGGIERO S, DODSON T, FANTASIA J, GOODDAY R, AGHALOO T, MEHROTRA , 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): p. 1938-1956.
7. CRINCOLI V, BALLINI A, DI COMITE M, TETTAMANTI L, COSCIA M, MASTRANGELO F, ET AL. Microbiological investigation of medication-related osteonecrosis of the jaw: preliminary results. *J Biol Regul Homeost Agents*. 2015; 24(4): p. 977-983.
8. SHUSTER A, REISER V, TREJO L, IANCULOVICI C, KLEINMAN S, KAPLAN I. Comparison of the histopathological characteristics of osteomyelitis, medication-related osteonecrosis of the jaw, and osteoradionecrosis. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2019; 48(1): p. 17-22.
9. JUNQUERA L, GALLEGRO L. Nonexposed bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: another clinical variant? *J Oral Maxillofac Surg*. 2008; 66(7): p. 1516-1517.
10. MAWARDI H, TREISTER N, RICHARDSON P, ANDERSON K, MUNSHI N, FAIELLA R, ET AL. Sinus tracts—an early sign of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws? *J Oral Maxillofac Surg*. 2009; 67(3): p. 593-601.
11. FEDELE S, PORTER S, D'AIUTO F, ALJOHANI S, VESCOVI P, MANFREDI M, ET AL. Nonexposed variant of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: a case series. *Am J Med*. 2010; 123(11): p. 1060-1064.
12. RUGGIERO S, DODSON T, ASSAEL L, LANDESBERG R, MARX R, MEHROTRA B. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons Position Paper on Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws—2009 Update. *J Oral Maxillofac Surg*. 2009; 67(5): p. 2-12.
13. HUTCHINSON M, O'RYAN F, CHAVEZ V, LATHON P, SANCHEZ G, HATCHER D. Radiographic findings in bisphosphonate-treated patients with stage 0 disease in the absence of bone exposure. *J Oral Maxillofac*. 2010; 68(9): p. 2232-2240.
14. CHIANDUSSI S, BIASOTTO M, DORE F, CAVALLI F, COVA M, DI LENARDA R. Clinical and diagnostic imaging of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws. *Dentomaxillofac Radiol*. 2006; 35(4): p. 236-243.
15. DORE F, FILIPPI L, BIASOTTO M, CHIANDUSSI S, CAVALLI F, DI LENARDA R. Bone scintigraphy and SPECT/CT of bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw. *J Nucl Med*. 2009; 50(1): p. 30-35.
16. CANKAYA A, ERDEM M, ISLER S, DEMIRCAN S, SOLUK M, KASAPOGLU C, ET AL. Use of cone-beam computerized tomography for evaluation of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws in an experimental rat model. *Int J Med Sci*. 2011; 8(8): p. 667.
17. BIANCHI S, SCOLETTA M, CASSIONE F, MIGLIARETTI G, MOZZATI M. Computerized tomographic findings in bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw in patients with cancer. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2007; 104(2): p. 249-258.
18. ARCE K, ASSAEL L, WEISSMAN J, MARKIEWICZ M. Imaging findings in bisphosphonate-related osteonecrosis of jaws. *J Oral Maxillofac Surg*. 2009; 67(5): p. 75-84.
19. WATANABE S, NAKAJIMA K, MIZOKAMI A, YAEGASHI H, NOGUCHI N, KAWASHIRI S, ET AL. Bone scan index of the jaw: a new approach for evaluating early-stage anti-resorptive agents-related osteonecrosis. *Ann Nucl Med*. 2017; 31(3): p. 201-210.
20. SCHIODT M, REIBEL J, OTURAI P, KOFOD T. Comparison of nonexposed and exposed bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws: a retrospective analysis from the Copenhagen cohort and a proposal for an updated classification system. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2014; 117(2): p. 204-213.
21. PARK H, LEE Y, JEONG S, KWON T. Density of the alveolar and basal bones of the maxilla and the mandible. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*. 2008; 133(1): p. 30-37.
22. HE R, TU M, HUANG H, TSAI M, WU J, HSU J. Improving the prediction of the trabecular bone microarchitectural parameters using dental cone-beam computed tomography. *BMC Med Imaging*. 2019; 19(1): p. 10.
23. BARNKGKEI I, AL HAFAR I, SHAARANI E, KHATTAB R, MASHLAH A. Assessment of jawbone trabecular bone structure amongst osteoporotic women by cone-beam computed tomography: the OSTEOSYR project. *J Investig Clin Dent*. ; 74(4): p. 332-340.
24. KHOSLA S, BURR D, CAULEY J, DEMPSTER D, EBELING P, FELSEBERG D, ET AL. 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(10): p. 1479-1491.
25. WEINSTEIN R, ROBERSON P, MANOLAGAS S. Giant osteoclast formation and long-term oral bisphosphonate therapy. *N Engl J Med*. 2009; 306(1): p. 53-62.