



OSTEONECROSIS DE LOS MAXILARES INDUCIDA POR BIFOSFONATOS: CORRELACIÓN RADIO-PATOLÓGICA

J.M. López-Arcas Calleja, MD, DDS, PhD, MSc¹; D.E. Salazar Chiriboga, MD¹;

Rodríguez Ramírez, MD¹; JL. Del Castillo, MD, PhD²; C. Muñoz, MD; Rubio Al, MD; J.

Azpeitia, MD; R. Lorente Ramos¹ MD, PhD.

1. Servicio de Radiología. Hospital Universitario Infanta Leonor, Madrid (España)

2. Servicio de Cirugía Oral y Maxilofacial. Hospital Universitario La Paz, Madrid (España).



OBJETIVO DOCENTE:

- 1.Revisar e ilustrar la patogénesis de la osteonecrosis de los maxilares relacionada con bifosfonatos
- 2.Presentar una serie de casos desafiantes de osteonecrosis de los maxilares relacionada con bifosfonatos con correlación radiopatológica.
- 3.Enfatizar las trampas, las dificultades diagnósticas, el diagnóstico diferencial y los hallazgos postoperatorios.



TABLA DE CONTENIDOS:

1. Presentación basada en casos en formato de revisión pictórica.
2. Descripción de los hallazgos, estudios complementarios (TC y Radiografía Panorámica) e imágenes patológicas ilustrativas.
3. Se destacarán las claves para el diagnóstico diferencial y los hallazgos postoperatorios de la osteonecrosis de los maxilares relacionada con bifosfonatos (ONM).



INTRODUCCIÓN:

- Descrito por primera vez como una entidad propia en 2003, la osteonecrosis de los maxilares relacionada con los medicamentos (MRONJ), es una complicación bien conocida asociada con la medicación antirresortiva.
- Inicialmente conocida como osteonecrosis relacionada con bifosfonatos (BRONJ,) a lo largo de los años, un nuevo grupo de medicamentos también se ha asociado con el desarrollo de osteonecrosis de mandíbula, y por lo tanto, aunque muchos médicos todavía se refieren a ella como BRONJ, el término correcto es osteonecrosis de maxilar relacionada con medicamentos (MRONJ).
- Varios grupos de fármacos han demostrado estar implicados en la activación de la osteonecrosis de los maxilares. Los bifosfonatos y el denosumab son, con mucho, los más frecuentes.
- Un número creciente de casos de MRONJ se notifican ahora en pacientes tratados con fármacos antiangiogénicos como Bevacizumab e inhibidores de la tirosina cinasa (Sunitinib, Sorafenib, Cabozantinib).
- Recientemente también se han reportado algunos casos relacionados con inhibidores de m-TOR (Everolimus, Temsirolimus).



INTRODUCCIÓN:

Fármacos	Mecanismo de acción	Indicación
Bifosfonatos: SBPs N-BPs	Análogos de ATP citotóxicos no-hidrolizables Inhibición de la Farnesyl-diphosphate sintetasa (FPP)	Osteoporosis Enfermedad de Paget' Hipercalcemia maligna Osteolisis inducida por tumores
Denosumab	Anticuerpo monoclonal que inactiva RANKL	Osteoporosis Osteolisis inducida por tumores
Bevacizumab	Anticuerpo monoclonal que inactiva VEGF	Glioblastoma Cánceres Metastásicos: mama, renal, pulmón, colorrectal
Sunitinib, Sorafenib, Cabozantinib	Inhibidores de la Tyrosine kinase que bloquean al receptor de VEGF	Cánceres Metastásicos: mama, renal, pulmón, colorrectal
Everolimus, Temsirolimus	Inhibidores de mTor	Carcinoma metastásico de células renales

Tabla 1: Fármacos que han demostrado estar implicados en la activación de la osteonecrosis de la mandíbula: nombre, modo de acción o diana molecular, e indicaciones terapéuticas.



BISFOSFONATOS:

- Los bifosfonatos (BP) se usan para tratar una amplia variedad de enfermedades caracterizadas por una reabsorción ósea excesiva mediada por osteoclastos, como la osteolisis asociada a tumores, la enfermedad de Paget, la hipercalcemia de malignidad y la osteoporosis. Los BP son análogos estables y no hidrolizables de los pirofosfatos. El grupo nitrogenado (N-BPs) que inhibe la función de los osteoclastos solo actuando como potentes inhibidores de la enzima farnesil-difosfato (FPP) sintasa tienen el mayor riesgo de desarrollar osteonecrosis de los maxilares.
- La mayor incidencia de ONM/MRONJ se ha relacionado con bifosfonatos intravenosos. Entre ellos, el ácido zolendrónico (ZOMETA) que es ampliamente utilizado en las enfermedades óseas metastásicas.
- El alendronato y el pamidronato son los bifosfonatos orales con mayor riesgo.



Figura 2: Prospecto del Ácido Zolendrónico (Zometa), principal bisfosfonato intravenoso utilizados. .



BISFOSFONATOS:

Nombre Genérico	Nombre comercial	Indicación clínica	
<u>BIFOSFONATOS ORALES</u>			
1. Alendronato	Fosamax	Tratamiento de la osteoporosis y de la osteoporosis inducida por corticoesteroides.	
2. Risedronato	Actonel		
3. Etidronateo	Didronel		
4. Ibandronato	Bondronat, Bonviva		
5. Clodronato	Bonefos, Loron, Clasteon		Enfermedad de Paget.
6. Tiludronato	Skelid		
<u>BIFOSFONATOS IV</u>			
1. Pamidronato	Aredia	Hipercalcemia maligna	
2. Zoledronato	Zometa, Aclasta	Lesiones osteolíticas	
3. Ibandronato	Bonefos	Enfermedad de Paget Metástasis esqueléticas	

Tabla 2: Bifosfonatos. Principio, nombre e indicaciones terapéuticas.



DENOSUMAB:

- El denosumab (Prolia) es un fármaco antirresortivo reciente que mostró mejores resultados que el alendronato en la mejora de la densidad mineral ósea en diferentes zonas esqueléticas. Este anticuerpo monoclonal humano se dirige al activador del receptor del ligando Kappa-B del factor nuclear (RANKL) y luego bloquea su interacción con RANK, inhibiendo la maduración, la función y la supervivencia de los osteoclastos, y reduciendo la reabsorción ósea.
- Tras el grupo de los bisfosfonatos antes mencionados es el fármaco más frecuentemente asociado con MRONJ.
- Se administra por vía subcutánea cada 6 meses, siendo el riesgo de desarrollar MRONJ mayor en los primeros 3 meses después de la inyección.

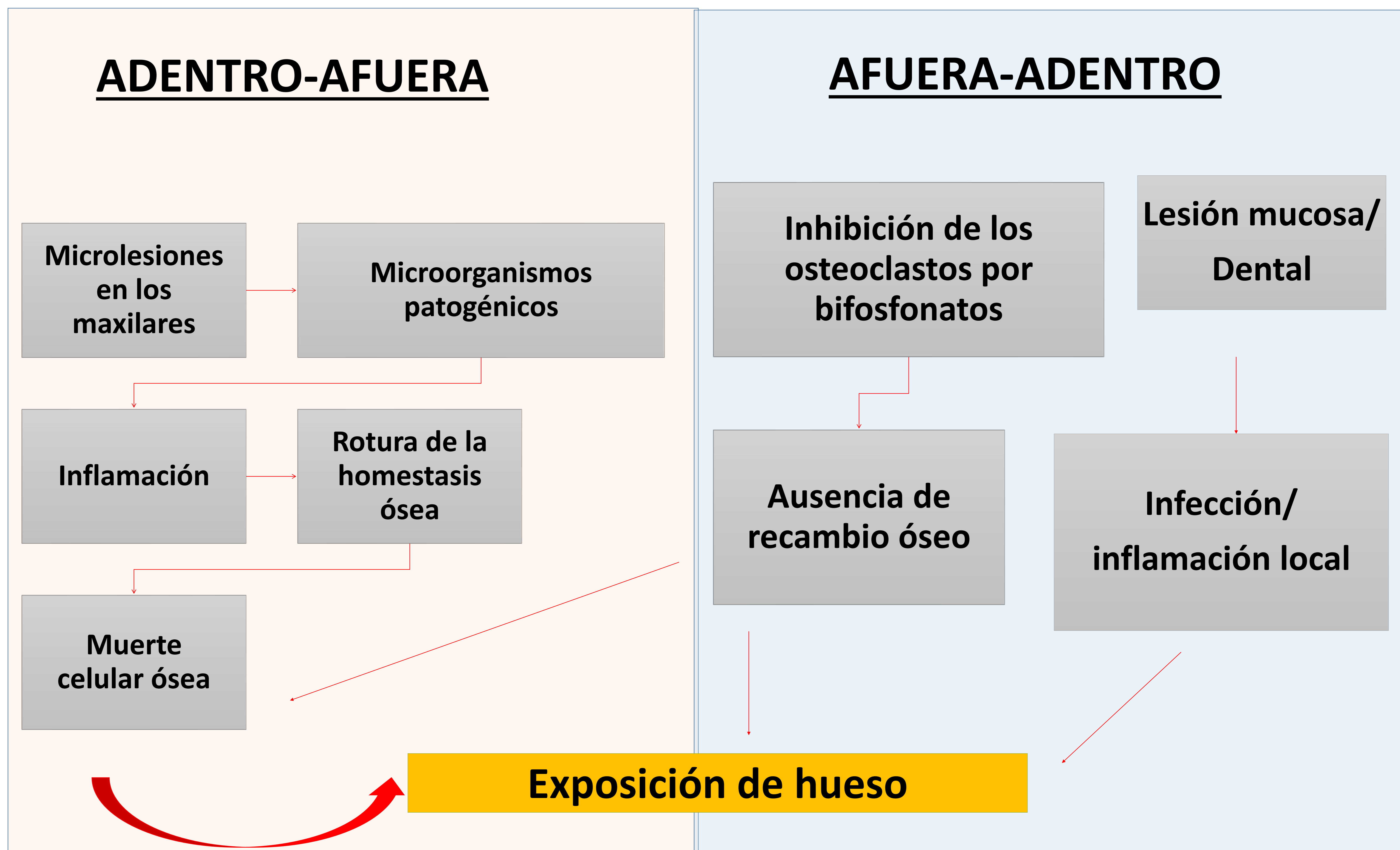


Figura 3. Denosumab. Principio, nombre e indicaciones terapéuticas.



PATOGÉNESIS MRONJ/ONM:

- La patogénesis de MRONJ se ha estudiado durante varios años, pero aún no se ha resuelto. Sin embargo, están surgiendo dos teorías:
- La primera, llamada "inside-outside" o "dentro-fuera" se basa en una inhibición de la actividad osteoclástica y una disminución del recambio óseo, ambas condiciones inducidas por los medicamentos mencionados anteriormente.
- La segunda teoría, llamada "afuera-adentro", se basa en una inmunodepresión local, probablemente causada por BP o denosumab asociado con lesiones mucosas / dentales que conducirían a una infección local y / o inflamación que se extendería al hueso y, allí, induciría la osteonecrosis.





CRITERIOS DIAGNÓSTICOS OSTEONECROSIS DE LOS BIFOSFONATOS RELACIONADA CON MEDICAMENTOS (MRONJ) :

- De acuerdo con las recomendaciones del documento de posición de 2014 de la Asociación Americana de Cirujanos Orales y Maxilofaciales (AAOMS), MRONJ se diagnostica cuando todas las siguientes características clínicas están presentes:

Tratamiento actual o previo con agentes antiresortivos tales como Bifosfonatos, Denosumab, antiangiogénicos, etc

Hueso expuesto o hueso que se puede sondar a través de una fístula intraoral o extraoral en la región maxilofacial que ha persistido durante más de 8 semanas

Sin antecedentes de radioterapia en los maxilares o enfermedad metastásica obvia en los maxilares

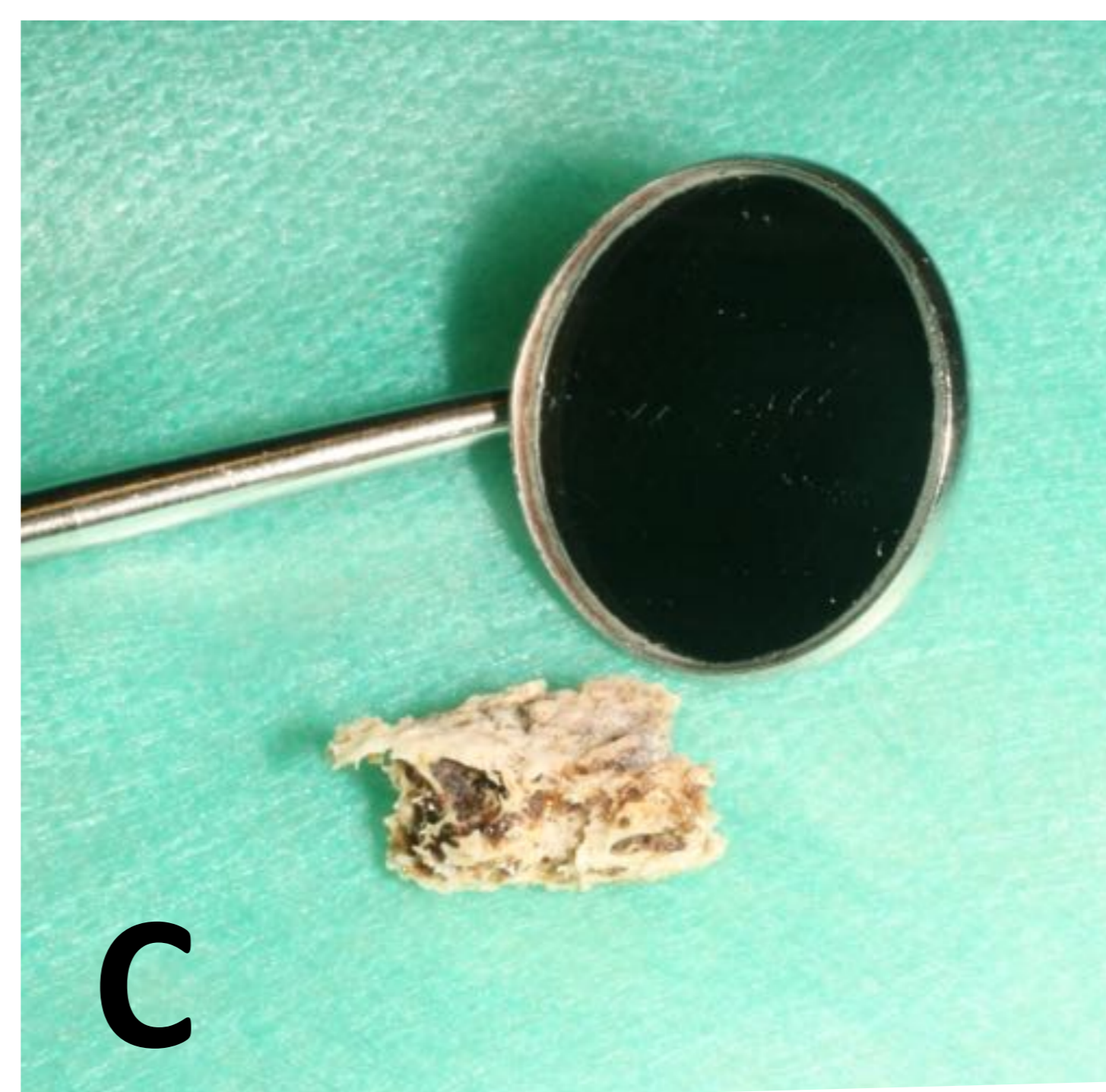
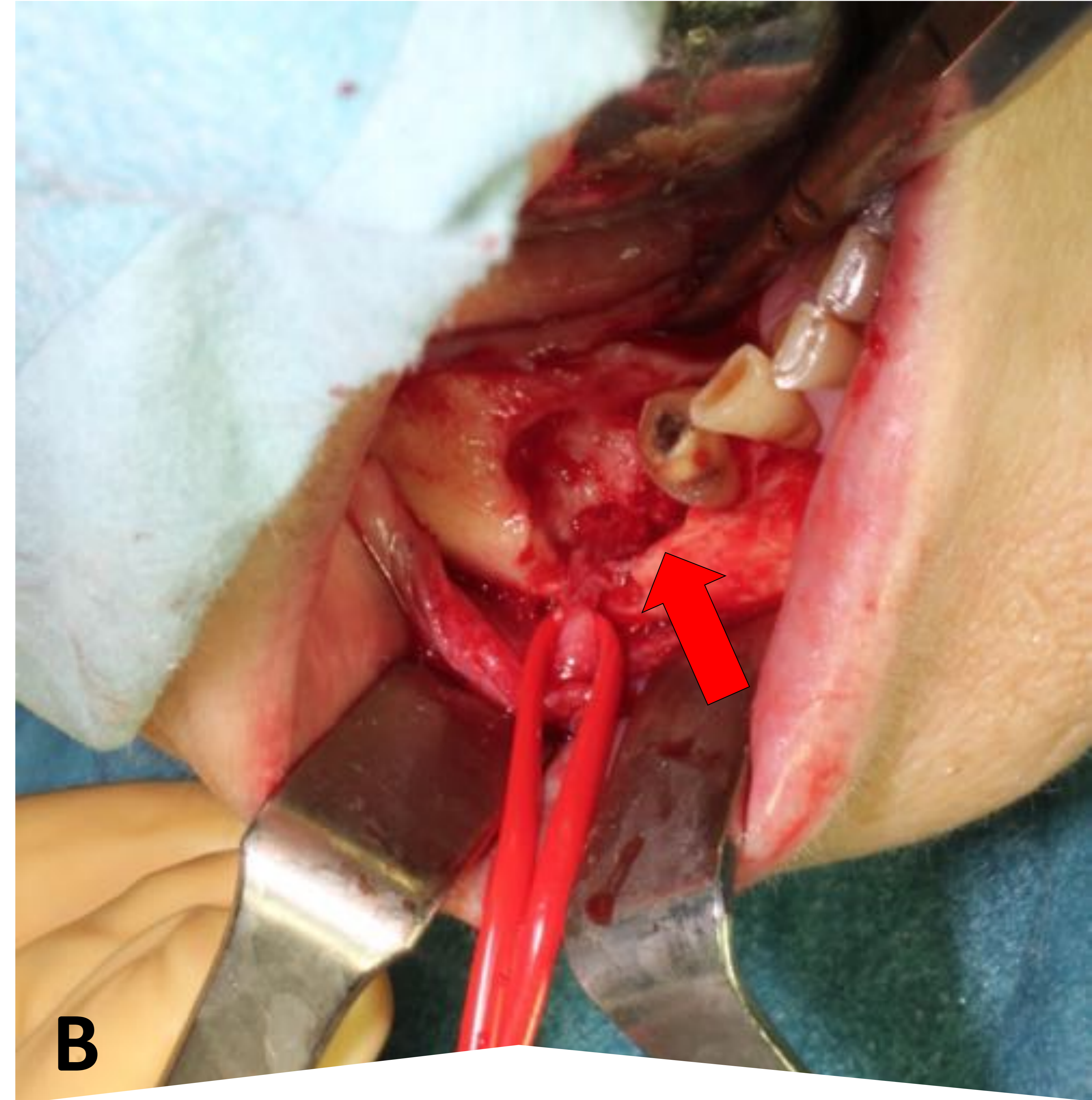
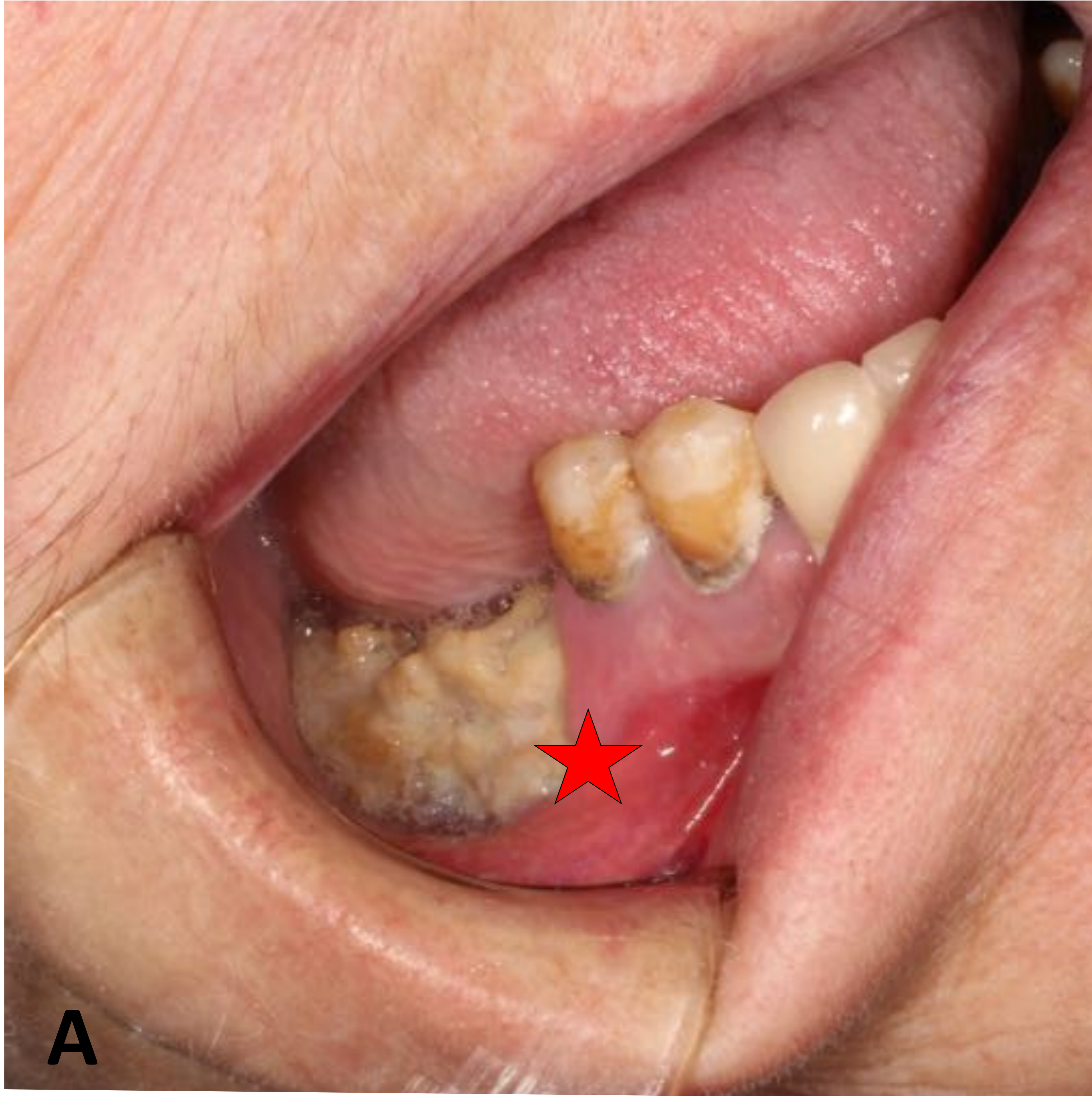


ESTADIOS CLÍNICOS DE LA OSTEONECROSIS DE LOS BIFOSFONATOS RELACIONADA CON MEDICAMENTOS (MRONJ) :

Estadio	Características
En riesgo	Asintomáticos. No hueso expuesto. Historia de tratamiento con bifosfonatos orales o intravenosos.
Estadio 0	No hueso expuesto. Síntomas inespecíficos. (Odontalgia, dolor óseo sordo, dolor sinusal) Hallazgos clínicos inespecíficos (movilidad dental, fístula intraoral, pérdida/reabsorción hueso alveolar) Hallazgos radiográficos inespecíficos
Estadio 1	Hueso expuesto Asintomático sin evidencia clínica de infección
Estadio 2	Hueso expuesto Dolor y evidencia clínica de infección
Estadio 3	Hueso expuesto/Dolor y evidencia clínica de infección Hueso necrótico que se extiende más allá del hueso alveolar Fractura patológica Fístula extraoral/oroantral/comunicación orosinusal Osteolisis que se extiende a la zona basal del hueso maxilar o de la mandíbula.



MRONJ: ESTADIO 3



A. Presentación clínica de Secuestro Óseo en el cuadrante inferior derecho (Estrella) secundaria a ONM relacionada con Bifosfonatos.

B. Secuestro quirúrgico. El asa del vaso retrae el nervio alveolar inferior (PUNTA DE FLECHA).

C. Pieza de anatomía del hueso mandibular secuestrado



DIAGNÓSTICO POR IMAGEN DE LA OSTEONECROSIS DE LOS BIFOSFONATOS RELACIONADA CON MEDICAMENTOS (MRONJ)

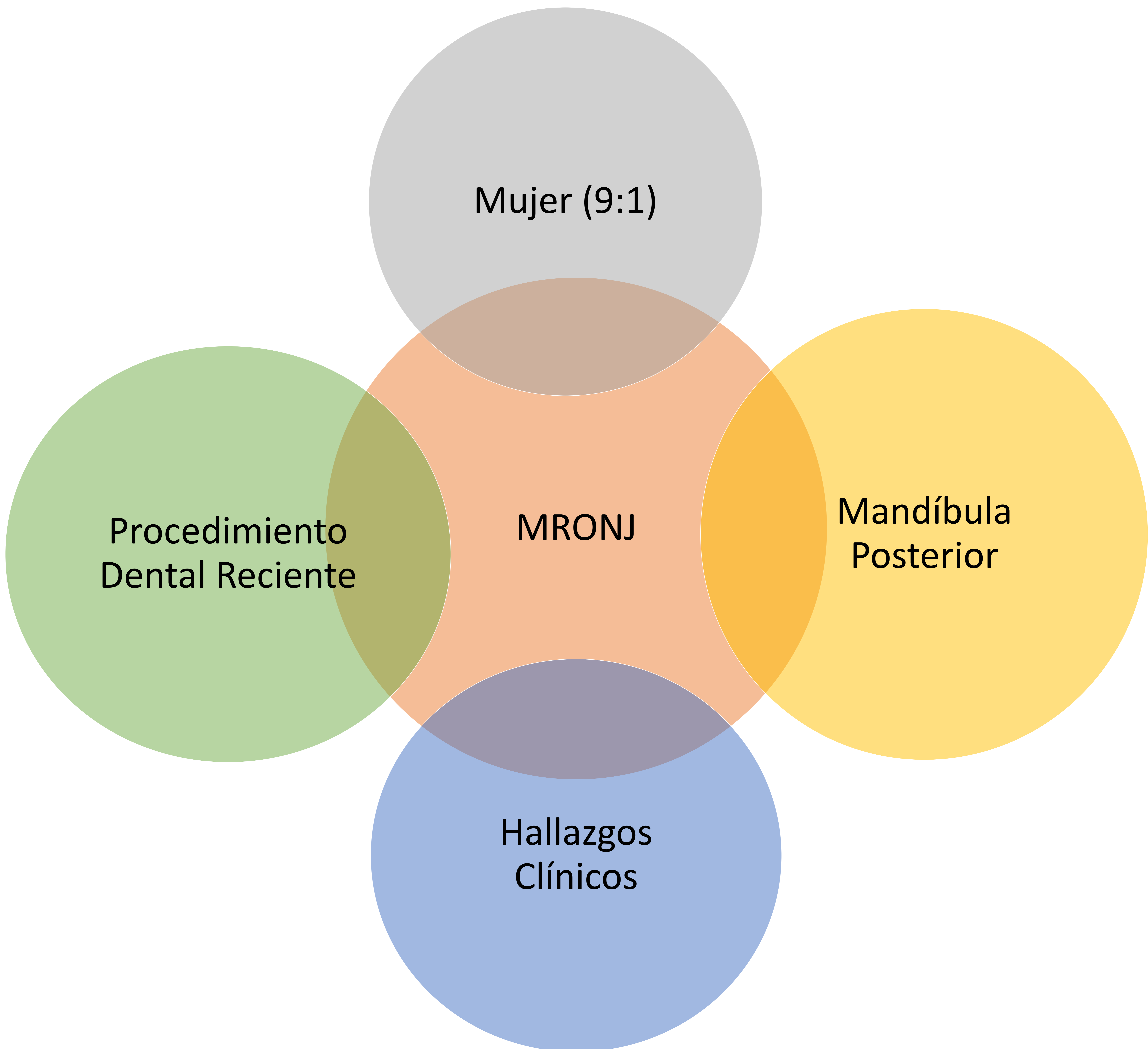
No se han establecido criterios radiológicos definidos para el diagnóstico de MRONJ debido a la ausencia de hallazgos radiográficos específicos.

SIEMPRE... considerar hallazgos sospechosos en el contexto clínico del paciente

BUSCAR... antecedentes de fármacos antirresortivos

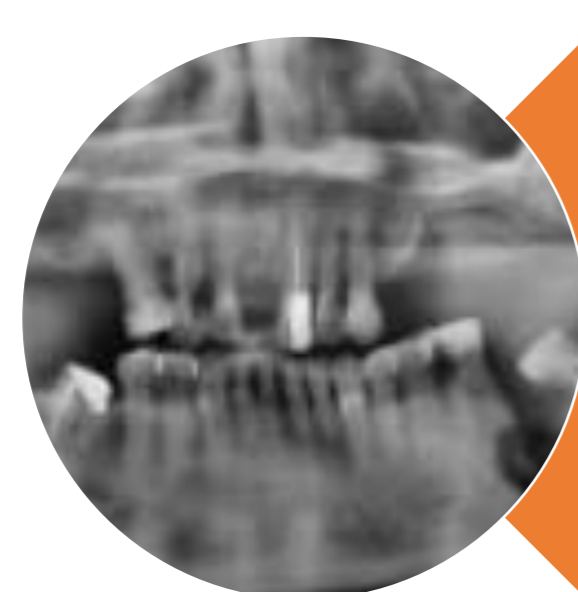
RECORDAR... Los bifosfonatos intravenosos como
ZOMETA aún pueden inducir MRONJ 1-2 años después
del cese del fármaco.

DATOS CLÍNICOS DE SOSPECHA EN MRONJ

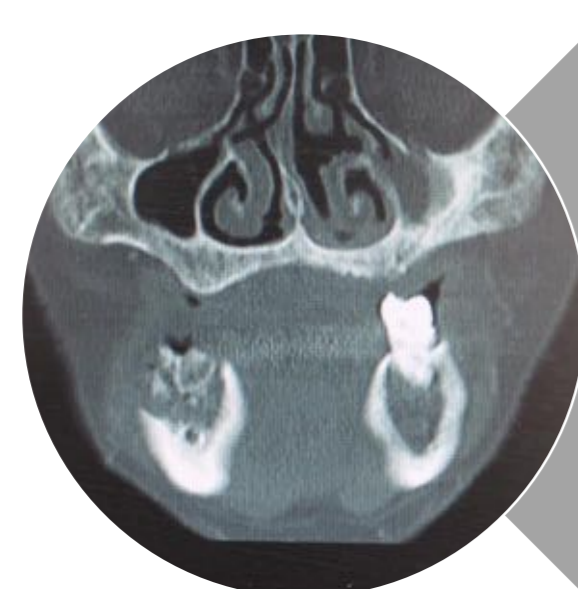




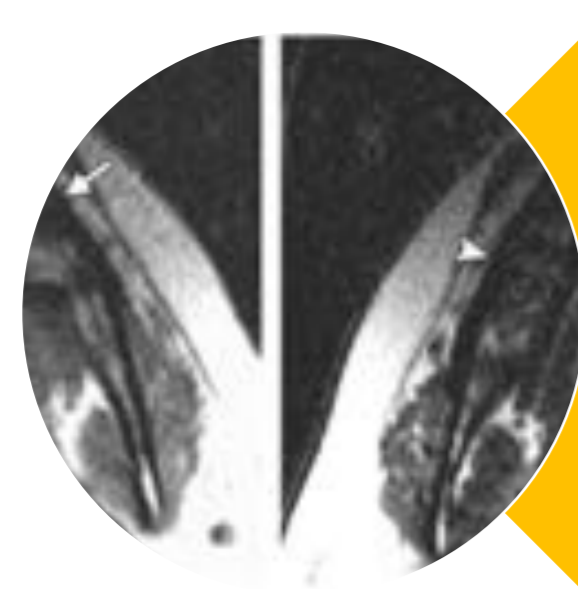
TÉCNICAS DE IMAGEN EN LA OSTEONECROSIS DE LOS BIFOSFONATOS RELACIONADA CON MEDICAMENTOS (MRONJ)



RADIOGRAFÍA PANORÁMICA



TC/CBCT



IRM

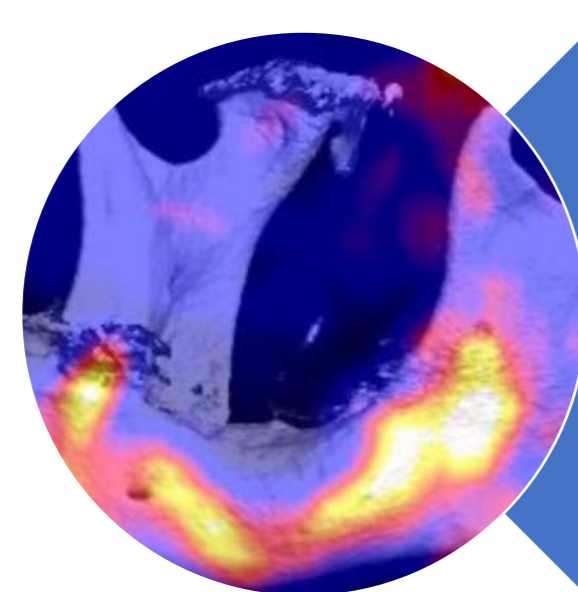


IMAGEN FUNCIONAL

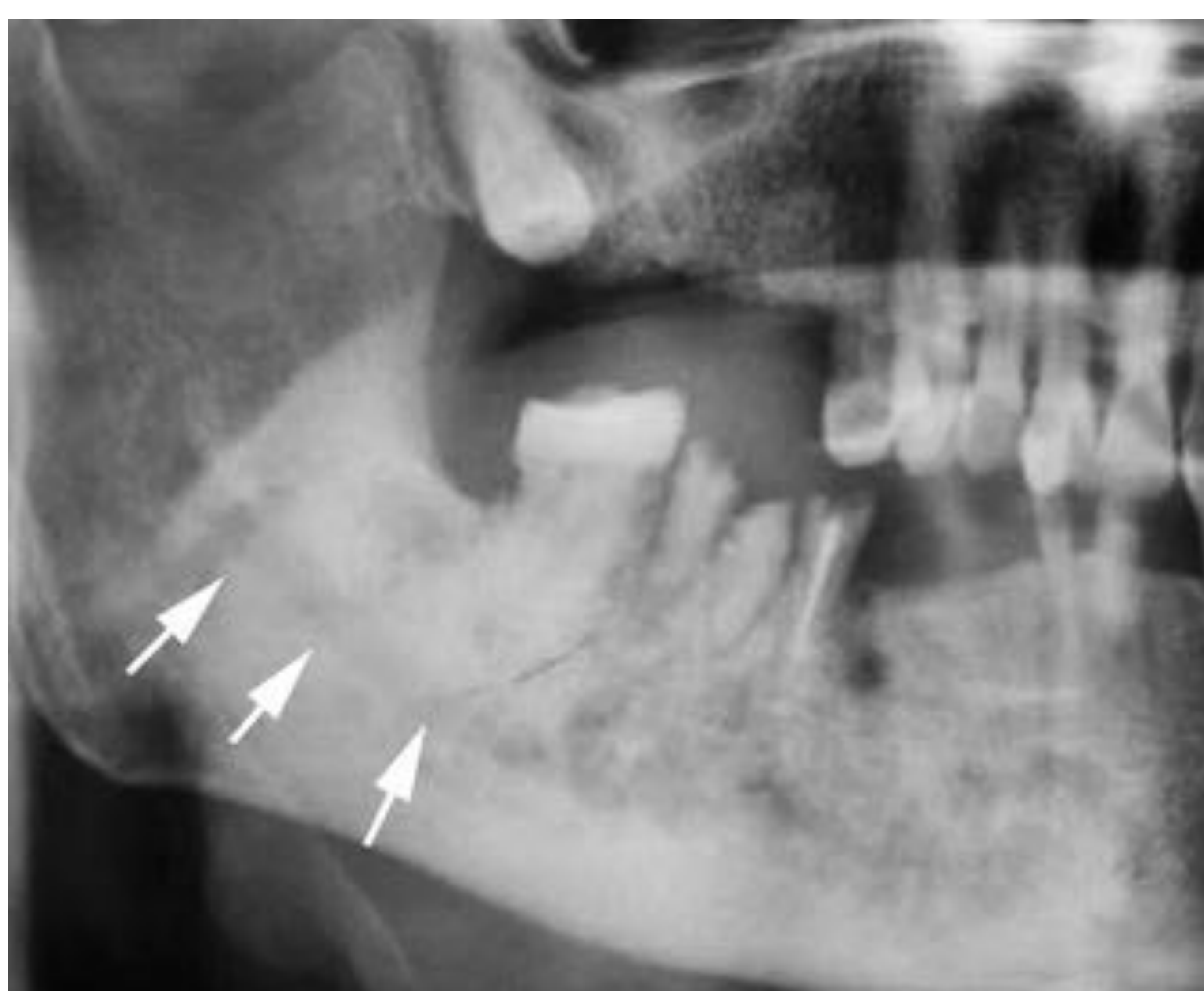
- Las modalidades de imagen comunes para evaluar ARONJ / MRONJ son la radiografía panorámica (RP), la tomografía computarizada, la resonancia magnética y la gammagrafía ósea.
- La TC tiene una gran ventaja de la evaluación morfológica y la delineación de la extensión de la enfermedad en comparación con la RP para la observación de la osteonecrosis de las mandíbulas.
- Debido a la preocupación y disponibilidad de la radiación, la gammagrafía ósea no se ha generalizado hasta ahora.
- Por estas razones, la TC se considera una modalidad estándar en la evaluación de ARONJ/MRONJ.
- Aunque la resonancia magnética puede proporcionar información de apoyo en su diagnóstico, esta modalidad no está fácilmente disponible en todos los lugares.

HALLAZGOS RADIOGRÁFICOS EN ESTADIO 0

Hallazgos radiológicos sospechosos en Estadio 0:

- Pérdida/reabsorción del hueso alveolar no secundaria a enfermedad periodontal
- Persistencia de alveolo postextracción
- Engrosamiento del ligamento periodontal
- Estrechamiento del canal del nervio alveolar inferior.

PÉRDIDA DE ALTURA Y REABSORCIÓN DEL HUESO ALVEOLAR DE CAUSA NO PERIODONTAL



ESTRECHAMIENTO CANAL NERVIO ALVEOLAR



ENGROSAMIENTO PERIODONTAL



HALLAZGOS RADIOGRÁFICOS EN ESTADIOS ≥ 1

En las etapas clínicas ≥ 1 los hallazgos radiológicos más frecuentes incluyen:

- 80% localizados en la mandíbula
- 85% en la zona posterior de la mandíbula o del maxilar
- 60% tienen características radiológicas mixtas líticas y escleróticas
- La presencia de sequestros es habitual hasta en un 50% de los casos.
- Por el contrario, la presencia de reacciones periólicas o de inflamación de los tejidos blandos apenas está presente en un 20% de los casos
- 60% de casos desarrollan perforación de las corticales, siendo más frecuente la afectación de la cortical buccal.

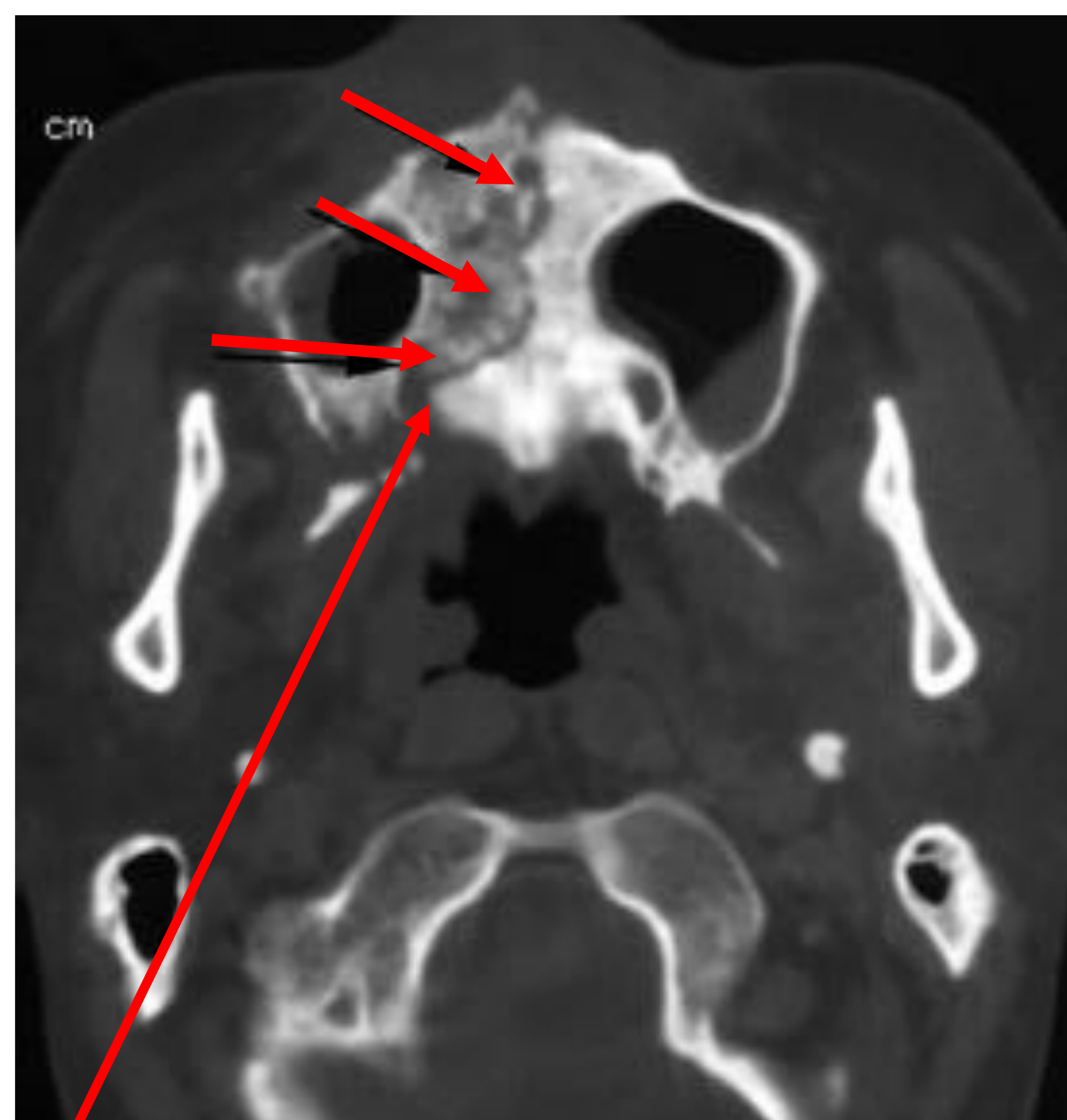


FRACTURA PATOLÓGICA EN PACIENTE CON OSTEONECROSIS DE LOS MAXILARES ESTADIO 3



HALLAZGOS DE MRONJ EN TOMOGRAFÍA COMPUTERIZADA (TCMD)

- La tomografía computarizada detecta cambios que pueden no ser revelados por la radiografía simple en pacientes con osteonecrosis de los maxilares relacionada con medicamentos.
- La esclerosis medular focal con microtrabéculas desorganizadas y mala diferenciación corticomedular (aflojamiento dental o retraso en la cicatrización del alvéolo) es un hallazgo frecuente en pacientes con ONM.
- La reacción perióstica y el secuestro óseo pueden ser predominantes en etapas avanzadas de la enfermedad



ESCLEROSIS MEDULAR FOCAL: RETRASO EN LA CICATRIZACIÓN DE LA CAVIDADPOSTEXTRACCIÓN



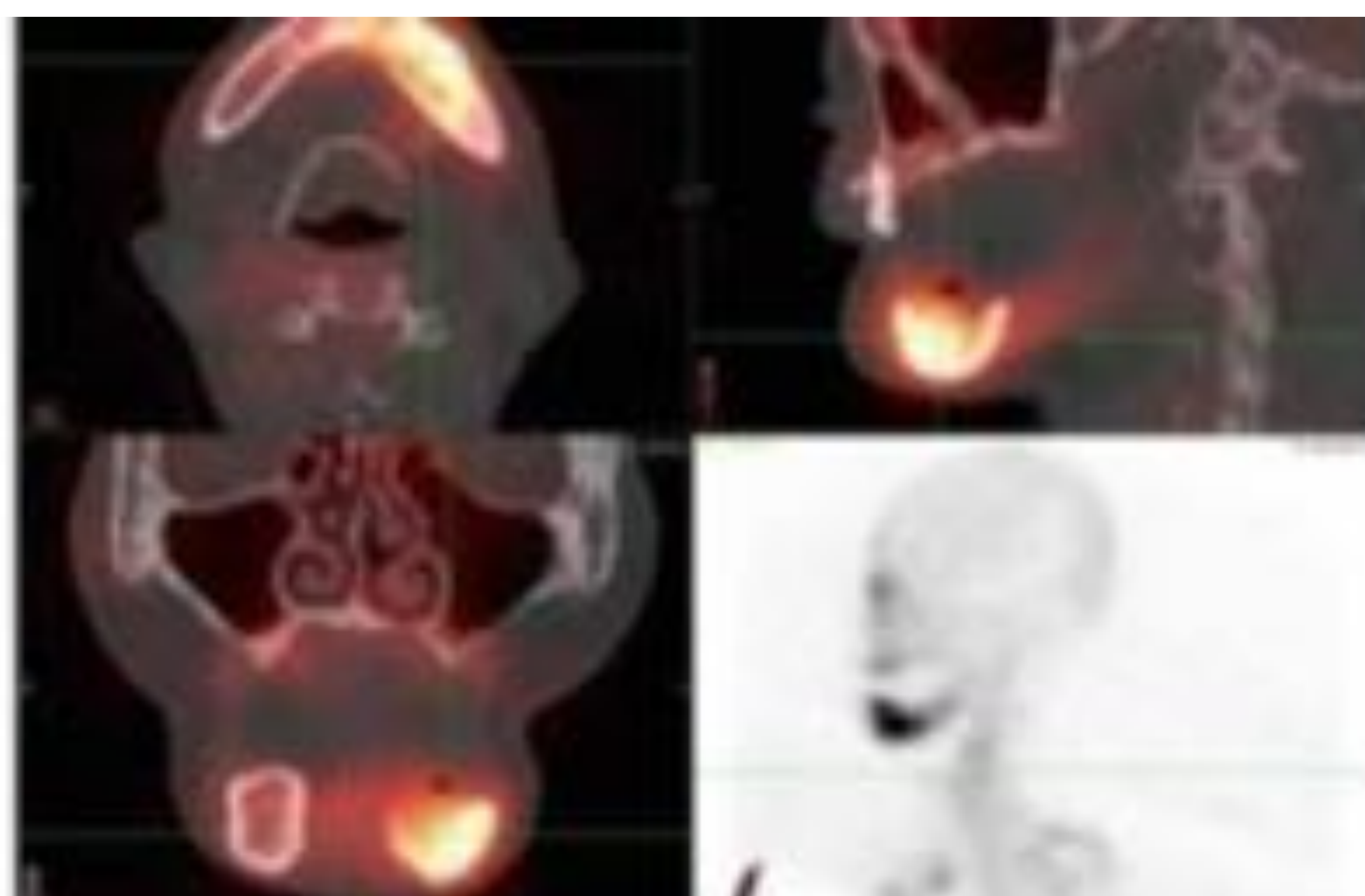
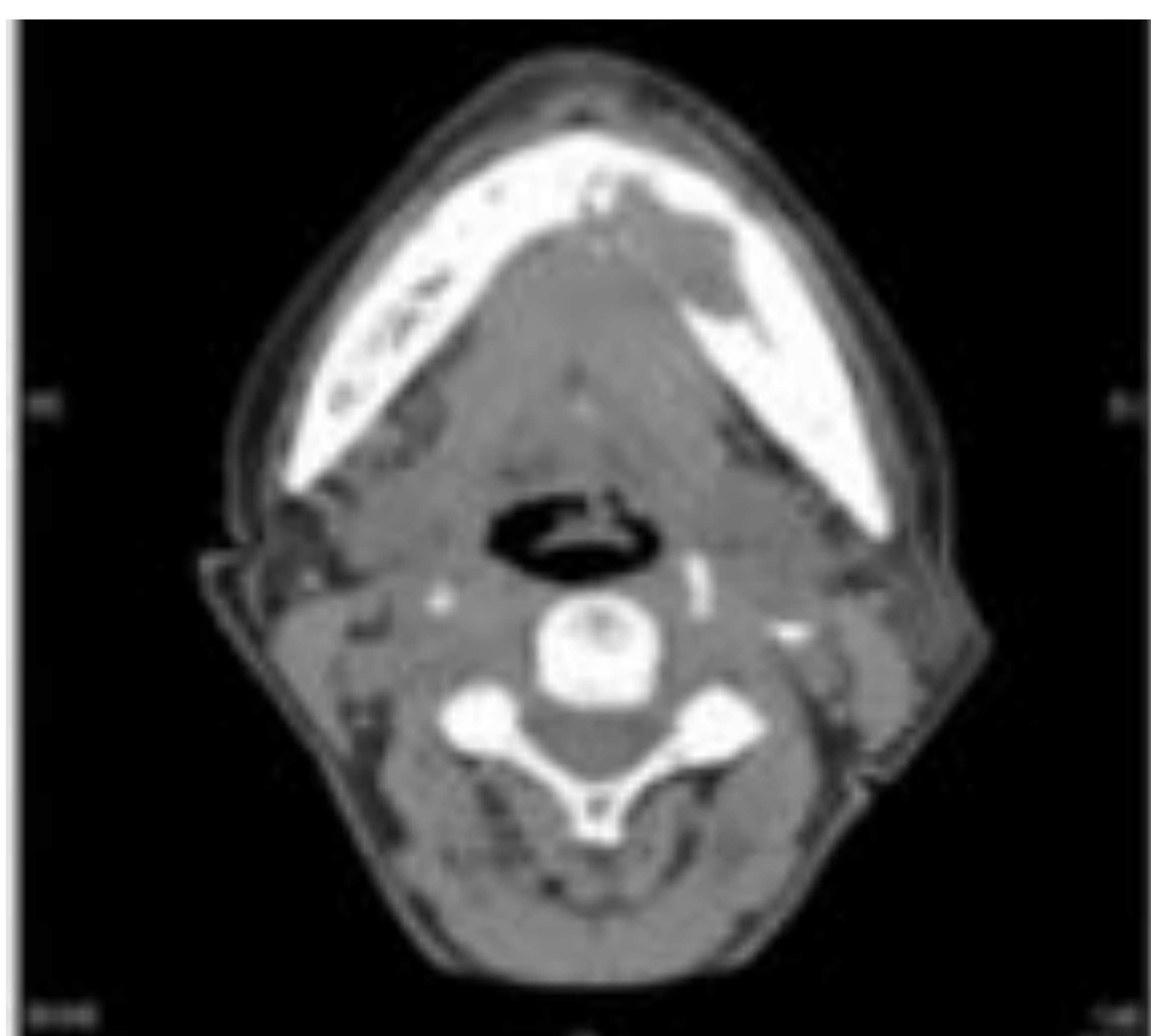
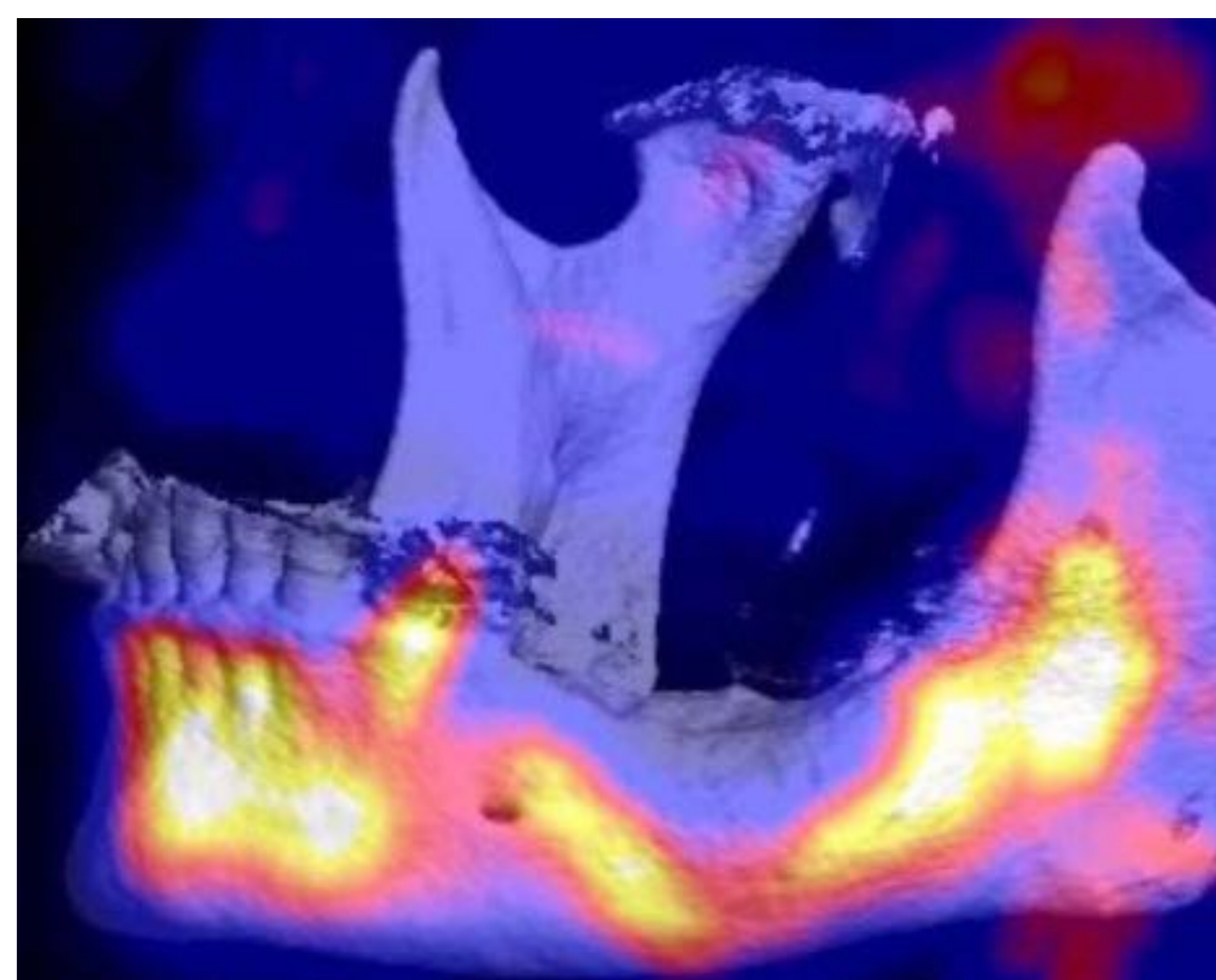
HALLAZGOS TCMD VS RX PANORÁMICA

- La radiografía panorámica solo es sensible a la afectación macroscópica de los huesos, que generalmente se presenta en las etapas avanzadas, mientras que la TC (reconstrucción axial y tridimensional) es sensible al desarrollo inicial del proceso de la enfermedad y, por lo tanto, puede ayudar a identificar la misma en etapas muy tempranas.
- La TC también juega un papel importante en la etapa avanzada de MRONJ en la definición de la afectación de los tejidos blandos y la afectación de los senos maxilares.
- CBCT también es una herramienta confiable en la detección y estadificación de MRONJ.
- Ofrece ventajas sobre la tomografía computarizada multidetector (MDCT) con respecto a la exposición a la radiación y es superior a las imágenes en 2 dimensiones en la detección de características de MRONJ.



HALLAZGOS EN IMAGEN FUNCIONAL

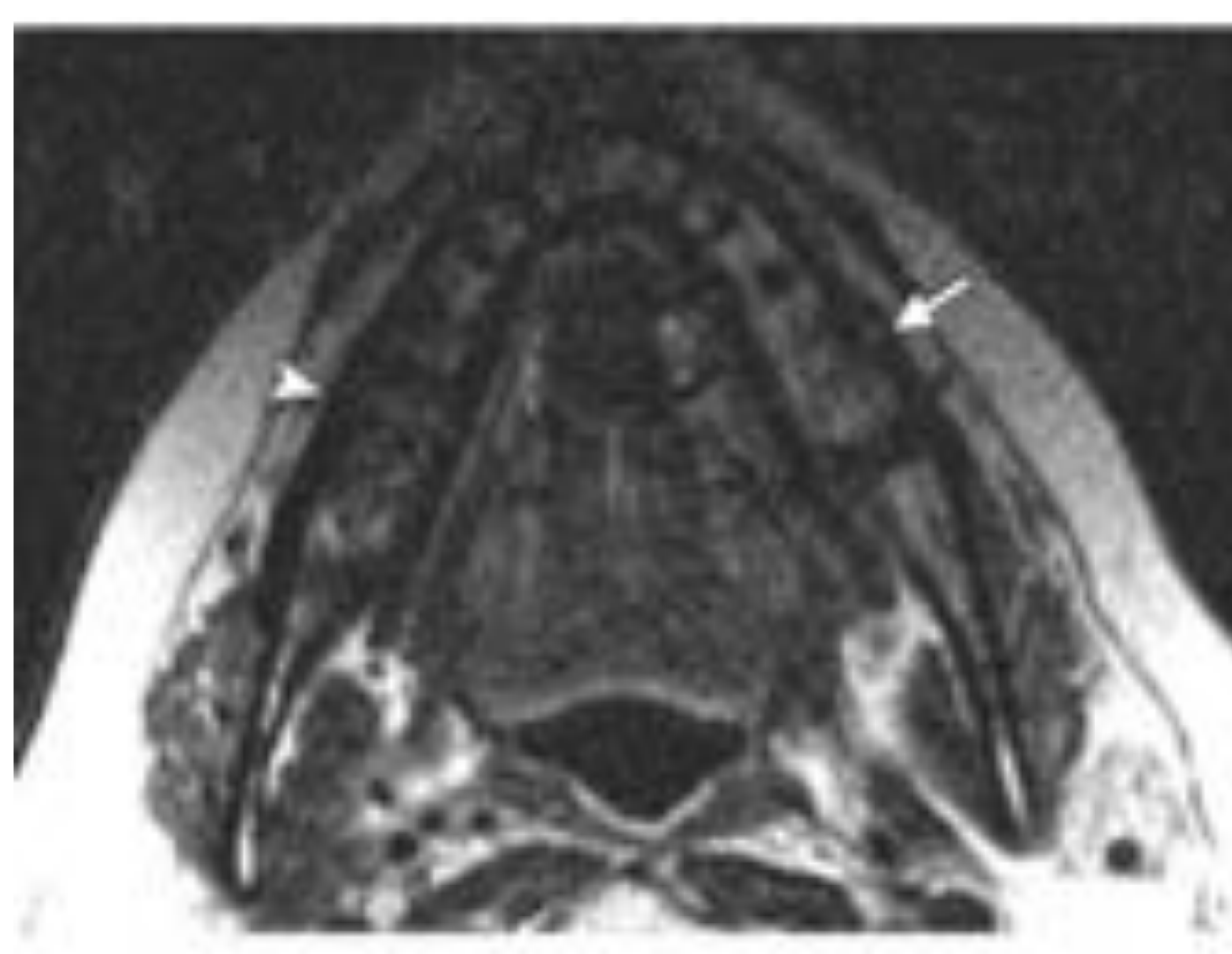
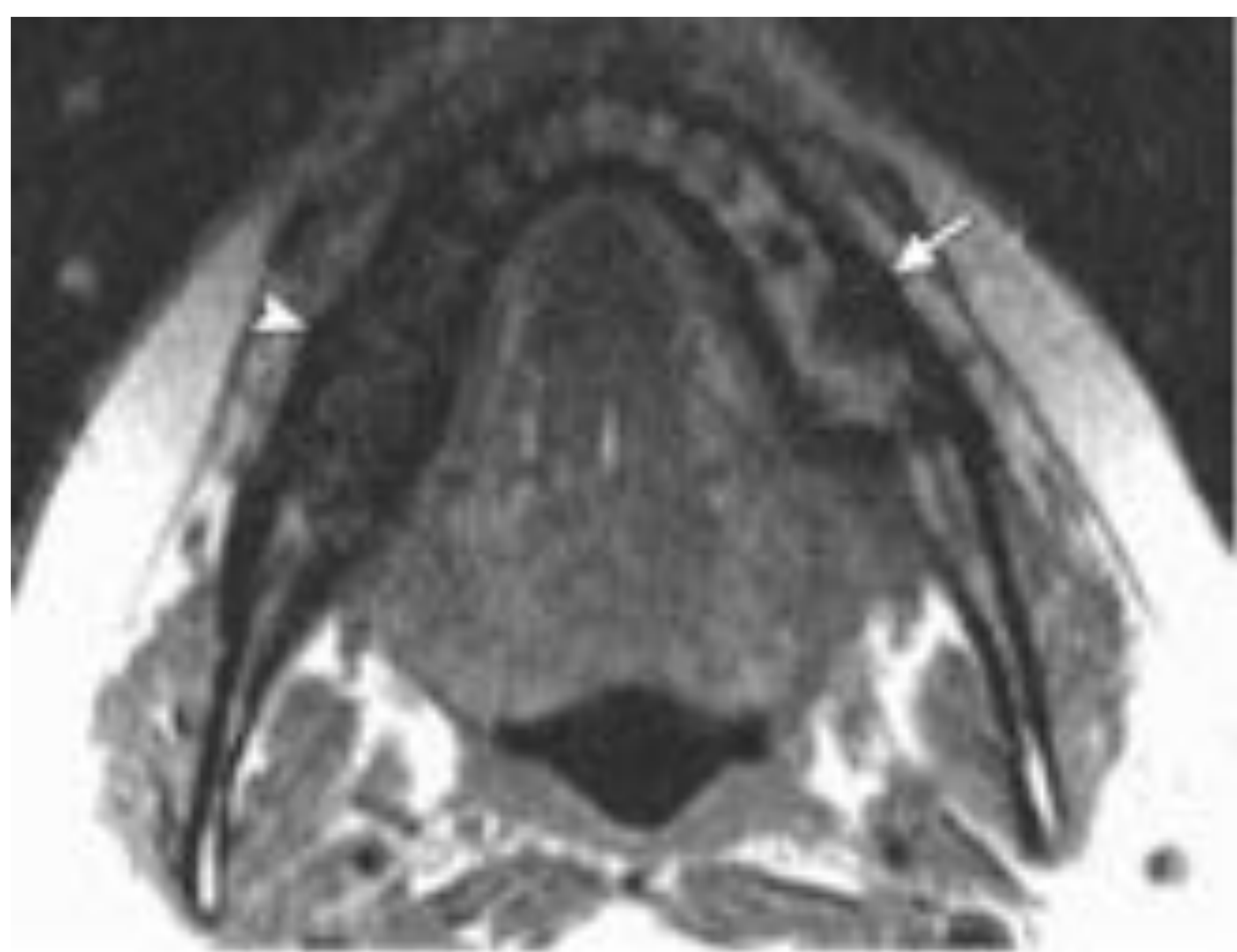
- Las imágenes funcionales son el método más sensible, pero generalmente se utilizan para la detección de metástasis en lugar de ser una herramienta de diagnóstico para la MRONJ temprana.
- Se ha demostrado que la gammagrafía ósea ^{99m}Tc y la ^{18}F -fluorodesoxiglucosa (FDG)-PET/CT detectan cambios en el metabolismo óseo causados por la aparición temprana de MRONJ
- Una limitación importante de la gammagrafía ósea es su información anatómica limitada, mientras que tanto la gammagrafía como la ^{18}F -FDG-PET/CT tienen menos sensibilidad en comparación con la gammagrafía ósea con ^{18}F -fluoruro.





HALLAZGOS EN RESONANCIA MAGNÉTICA

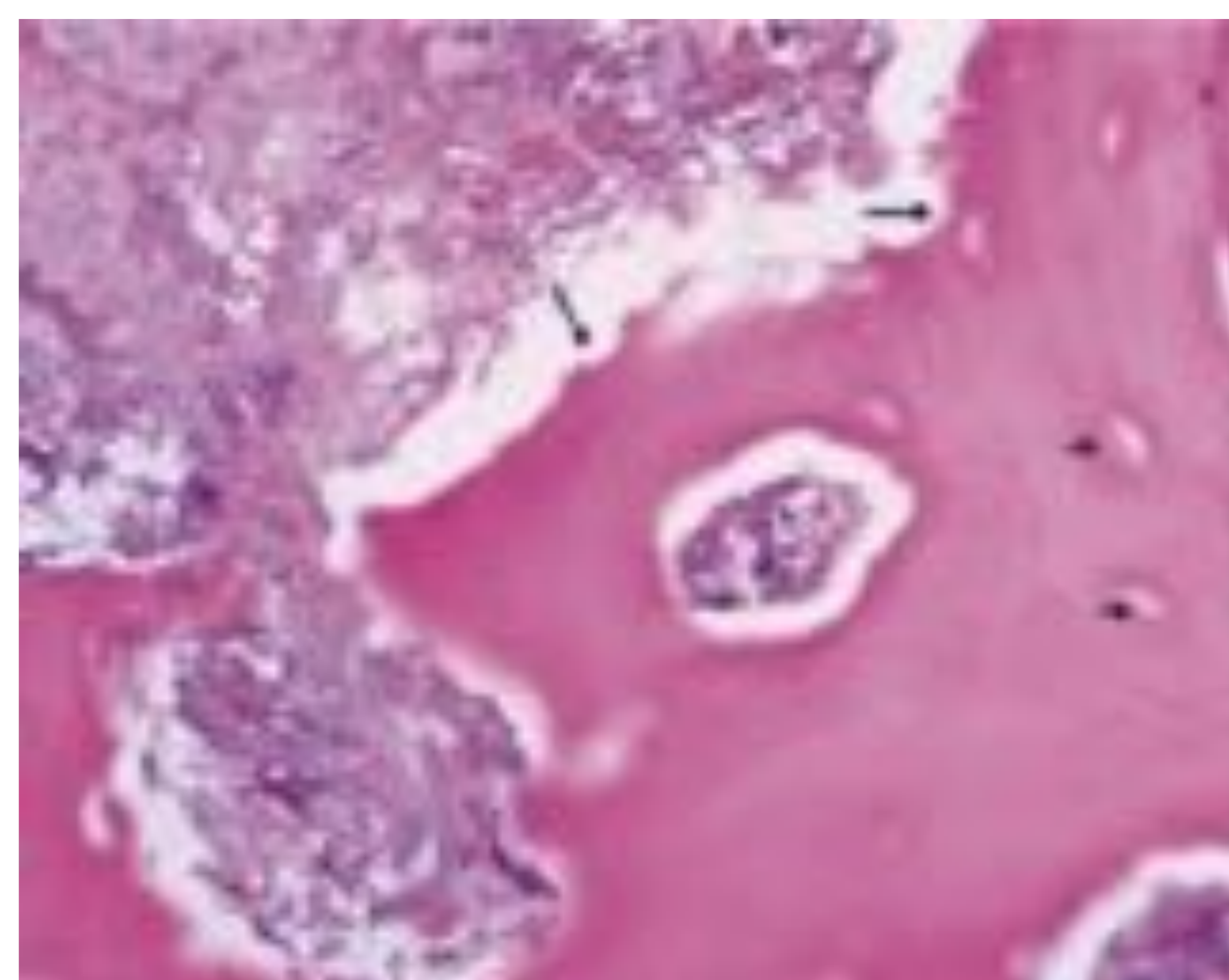
- La resonancia magnética puede tener un papel en las etapas iniciales de la ONM, ya que es capaz de detectar cambios iniciales en la señal del hueso y los tejidos blandos adyacentes. Sin embargo, su disponibilidad muy limitada, en comparación con las otras técnicas de imagen, ha limitado su papel en la ONM.
- Las imágenes por RMN son superiores a la evaluación clínica para estimar la extensión del proceso
- Las intensidades de la señal de resonancia magnética de los huesos vitales son hipointensas en T1WI e hiperintensas en T2 WI y STIR
- El hueso necrótico muestra hipointensidad en todos los T1WI, T2WI y STIR.
- Aumento de la captación del gadolinio en el área necrótica y el tejido circundante
- La RM permite la identificación de lesiones sintomáticas y lesiones adicionales no apreciadas en el examen clínico. Al igual que la TC, la RM es superior a la evaluación clínica para estimar el alcance del proceso. La principal ventaja de las imágenes por RMN sobre otras modalidades de diagnóstico por imágenes es la capacidad de evaluar el grado de afectación ósea y de tejidos blandos, lo que puede ser útil para planificar el desbridamiento quirúrgico en casos intratables que no responden a la terapia conservadora.





HALLAZGOS EN ANATOMÍA PATOLOGÍA

- Las características histológicas de MRONJ pueden superponerse con osteomielitis y osteoradionecrosis
- Los focos metastásicos mezclados con MRONJ pueden representar un escollo diagnóstico
- Los hallazgos más comunes son la presencia de necrosis ósea, sistemas Haversianos vacíos, formación de sequestro, posibles áreas de hueso viable
- Puede observar desprendimiento osteoclástico, que se cree que está relacionado con el efecto de la medicación
- También variable aumento del grosor trabecular, hiperplasia pseudoepiteliomatosa, inflamación aguda o crónica



La imagen panorámica revela una imagen osteolítica radiolúcida del hueso mesial al tercer molar inferior izquierdo. En estudio AP, el espacio de la médula se ve acelular y desprovisto de colágeno extracelular o productos celulares, necrosis ósea extendida sin infiltrado inflamatorio con lagunas osteocíticas vacías (hematoxilina-eosina).



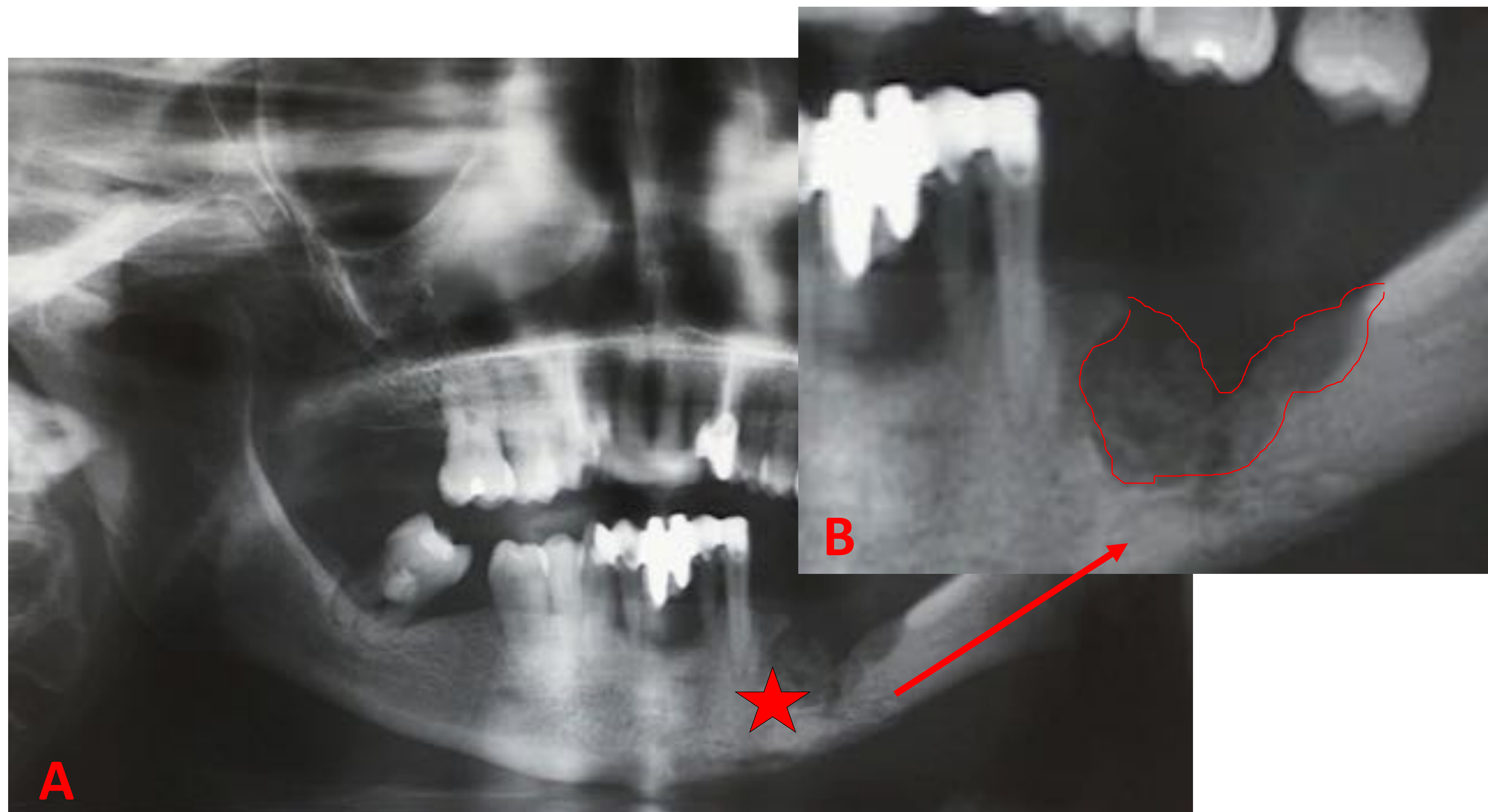
CASOS CLÍNICOS



CASO 1

- Mujer de 57 años con antecedentes de cáncer de mama metastásico tratado con ácido zolendrónico (Zometa) 3 años antes.

Unas semanas más tarde, después de una extracción de rutina de los premolares del cuadrante inferior izquierdo, el paciente desarrolló un deterioro persistente de la curación con secuestro óseo progresivo en el sitio de extracción.



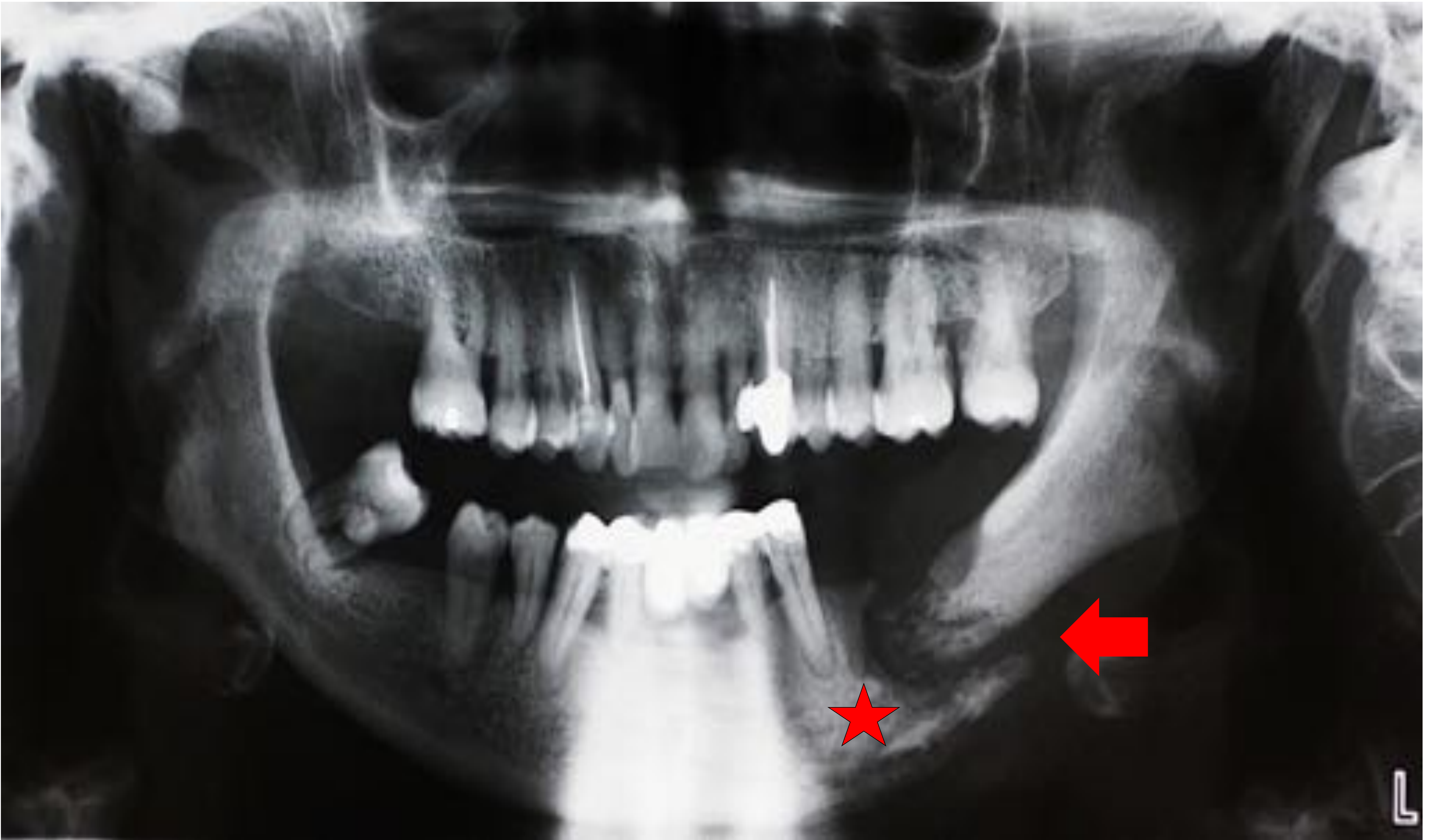
A. La radiografía de Panorex muestra una lesión lítica bien definida en la cara superior del cuerpo mandibular (inferior izquierdo o 3er cuadrante (Estrella). Se evidencia que no hay borde esclerótico. El paciente fue tratado de forma conservadora con curetajes locales y Plasma Rico en Plaquetas.

B. Vista ampliada de la zona afectada por MRNOJ del 3º cuadrante.



CASO 1

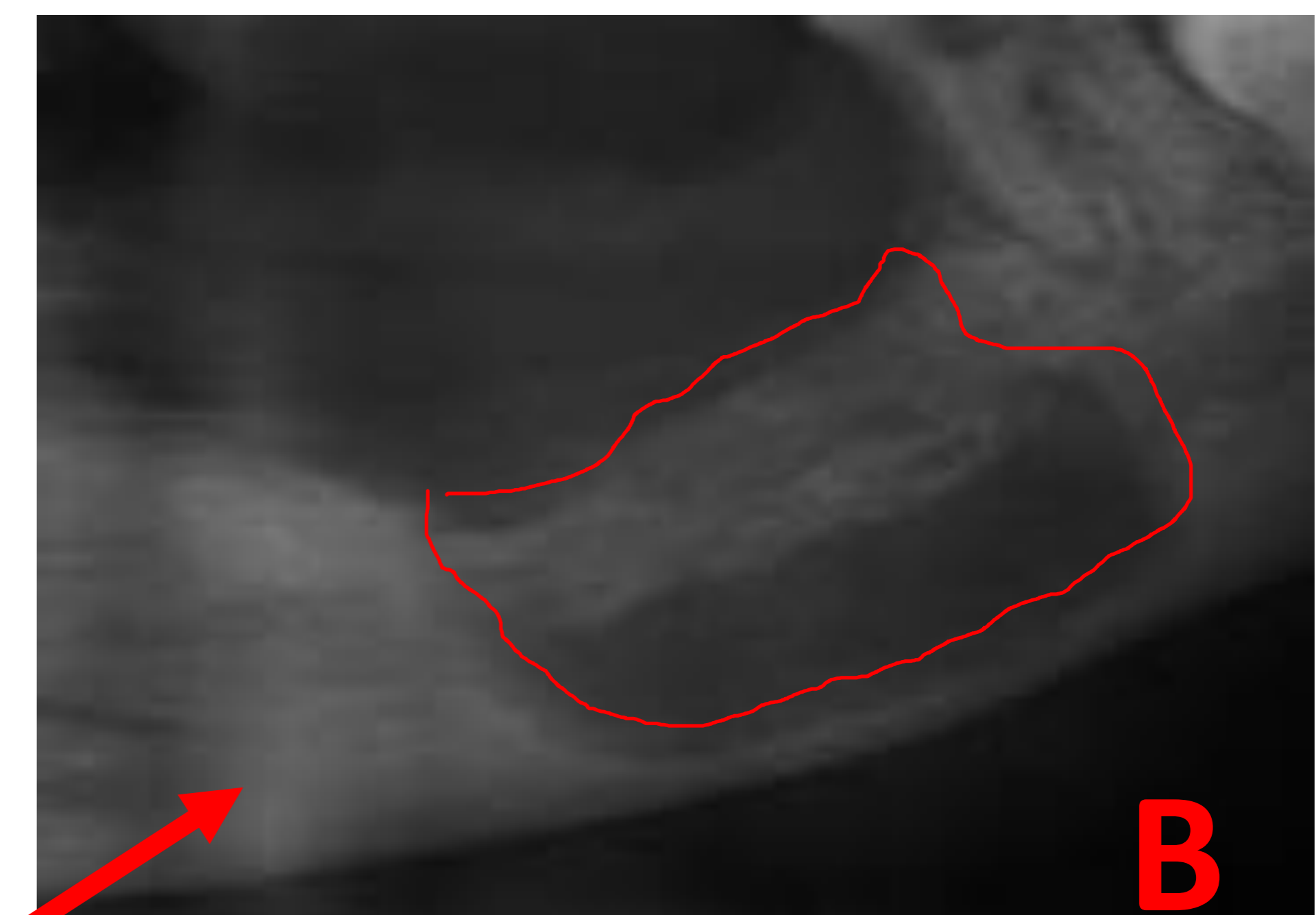
- 2 meses después del diagnóstico de osteonecrosis relacionada con bifosfonatos de la mandíbula (MONJ) Estadio 2 (STAR)., la paciente desarrolló una fractura patológica del cuerpo izquierdo de la mandíbula (PUNTA DE FLECHA), con paso a Estadio 3.





CASO 2

- Mujer de 65 años con antecedentes de cáncer de mama metastásico tratado con ácido zolendrónico (Zometa) 1 año antes.
- La paciente acude por dolor persistente y curación inadecuada del sitio de extracción después de la extirpación de un molar del cuadrante inferior izquierdo.
- El examen clínico mostró exposición al hueso mandibular. Con sospecha clínica de secuestro óseo.



A & B. La radiografía panorámica muestra una marcada pérdida de la altura del hueso crestal en el cuadrante inferior izquierdo con una lesión lítica bien definida (Estrella) que se extiende a través del hueso basal restante de la mandíbula después de un tratamiento inicial de tratamiento conservador con secuestro menor.

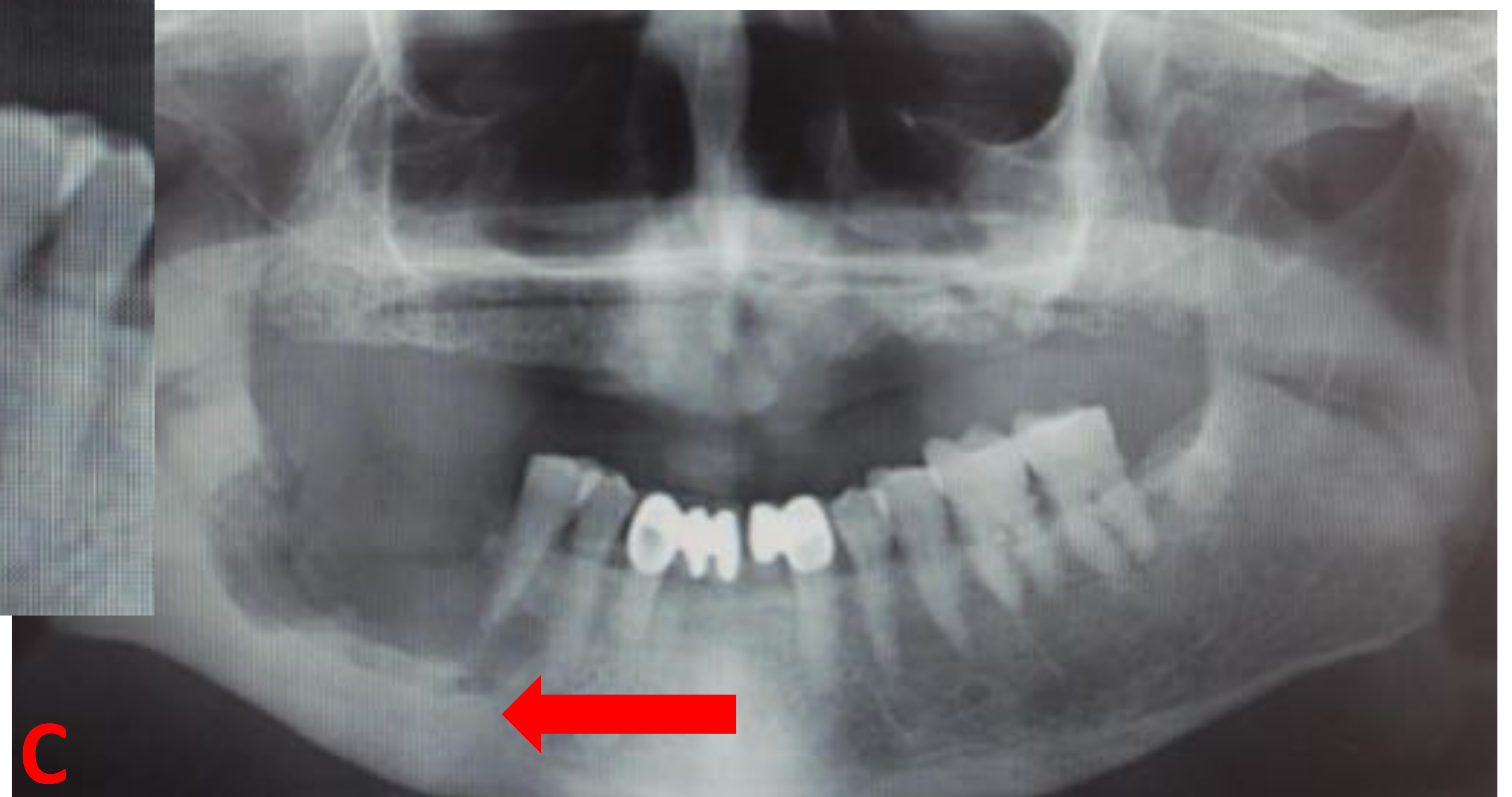
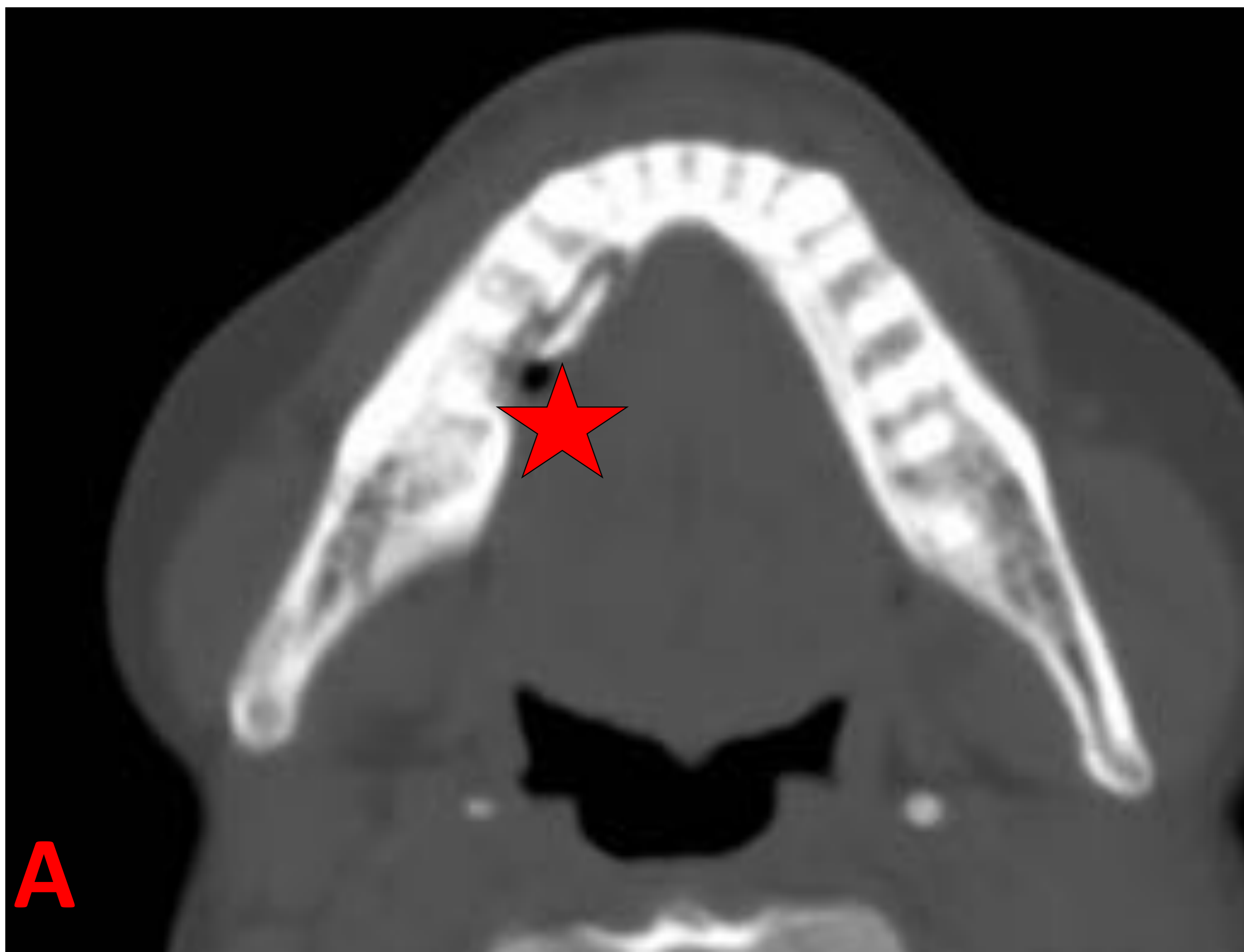
C. Debido al riesgo de fractura patológica se realizó un segundo procedimiento con secuestrectomía marginal, injerto de cresta iliaca y osteosíntesis con placa de reconstrucción mandibular





CASO 3

- A & B. Lesión lítica que afecta al aspecto lingual del cuerpo derecho de la mandíbula con un fragmento de hueso esclerótico cortical secuestrado (ESTRELLA) Característicamente no se asocia masa de tejido blando.
- Como el MRONJ es un proceso subagudo, la TC generalmente no muestra un gran edema o signos de infección aguda asociados. (PUNTA DE FLECHA)

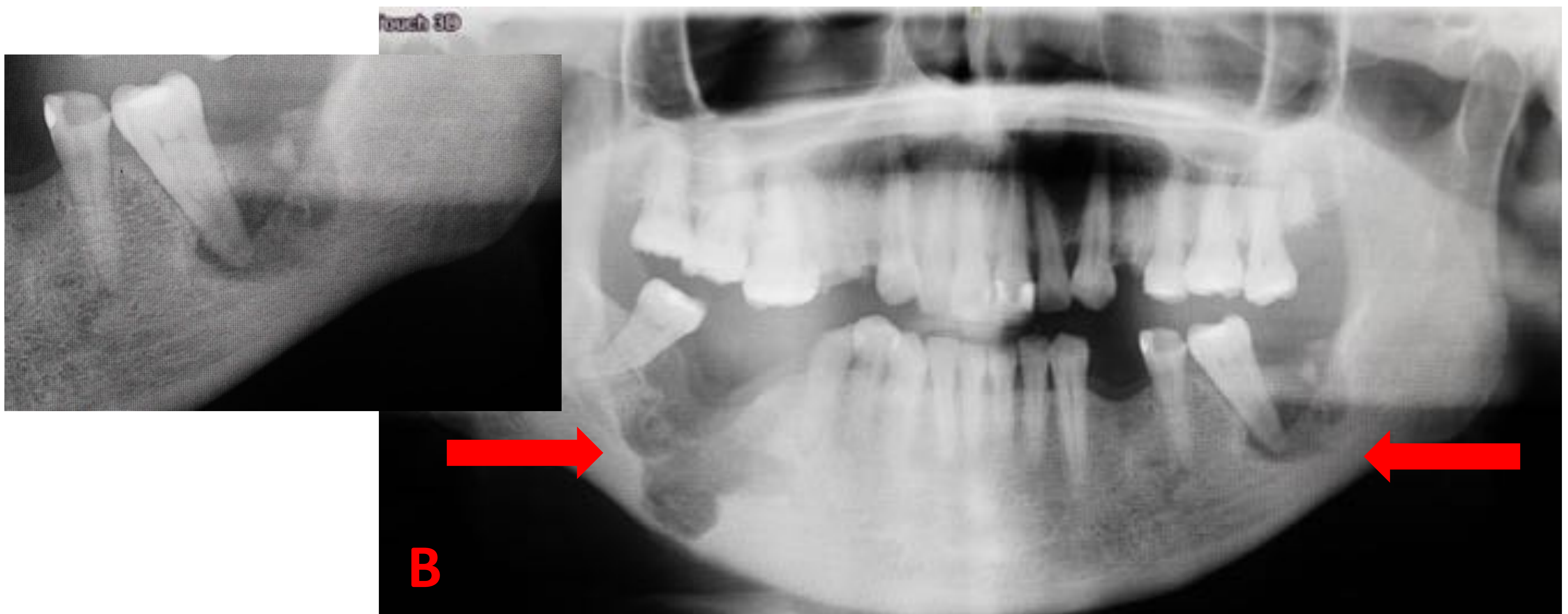


c. La radiografía Panorámica postoperatoria muestra un defecto extenso en el cuadrante inferior derecho con esclerosis reactiva del hueso mandibular circundante y estrechamiento del canal nervioso alveolar inferior.



CASO 4

- Mujer de 49 años con antecedentes de cáncer de mama metatásico bajo tratamiento activo con ácido zolendrónico (Zometa) acude por dolor sordo persistente en ambos sectores posteriores de la mandíbula. El examen clínico no mostró exposición ósea ni fístula ósea. (A)

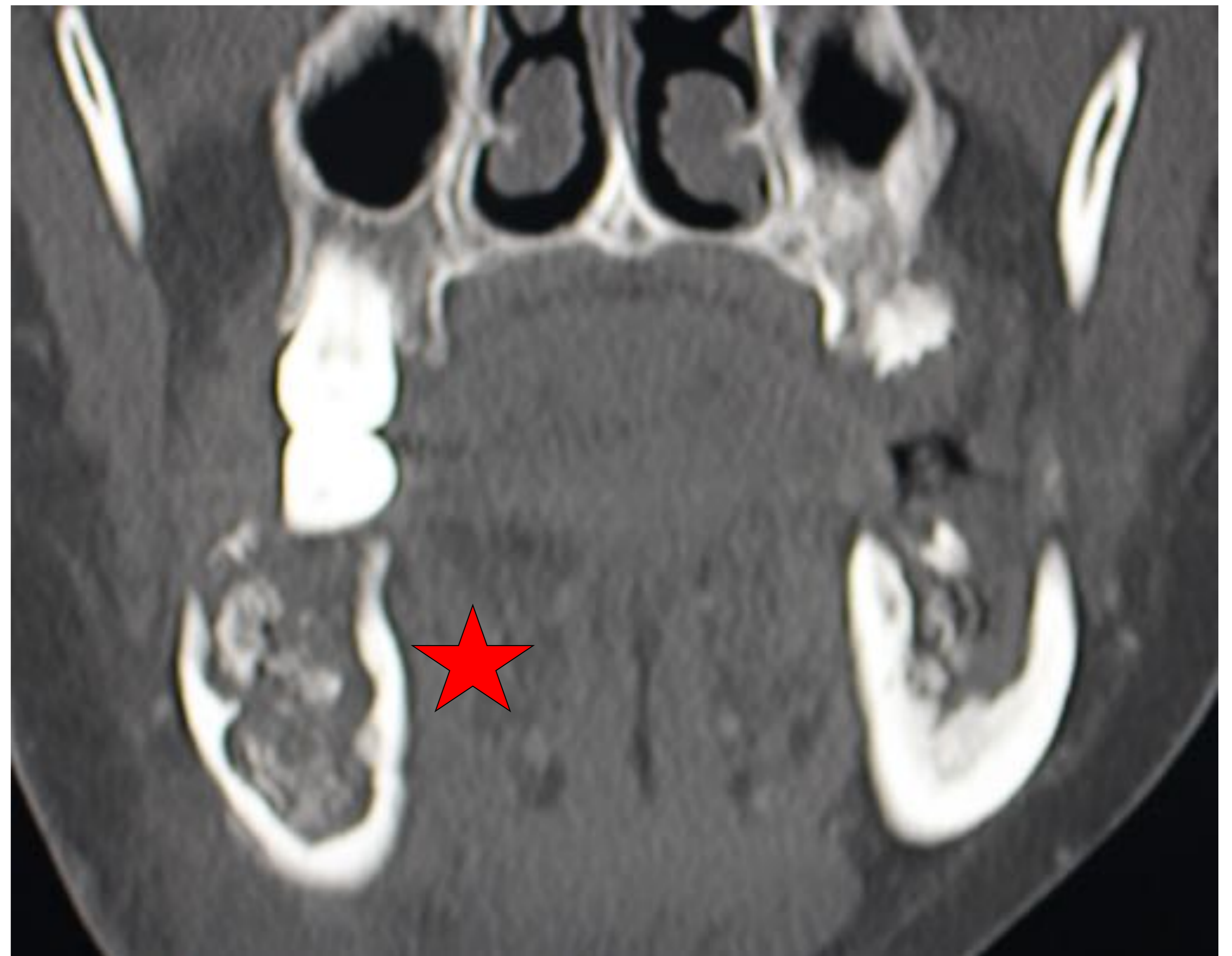
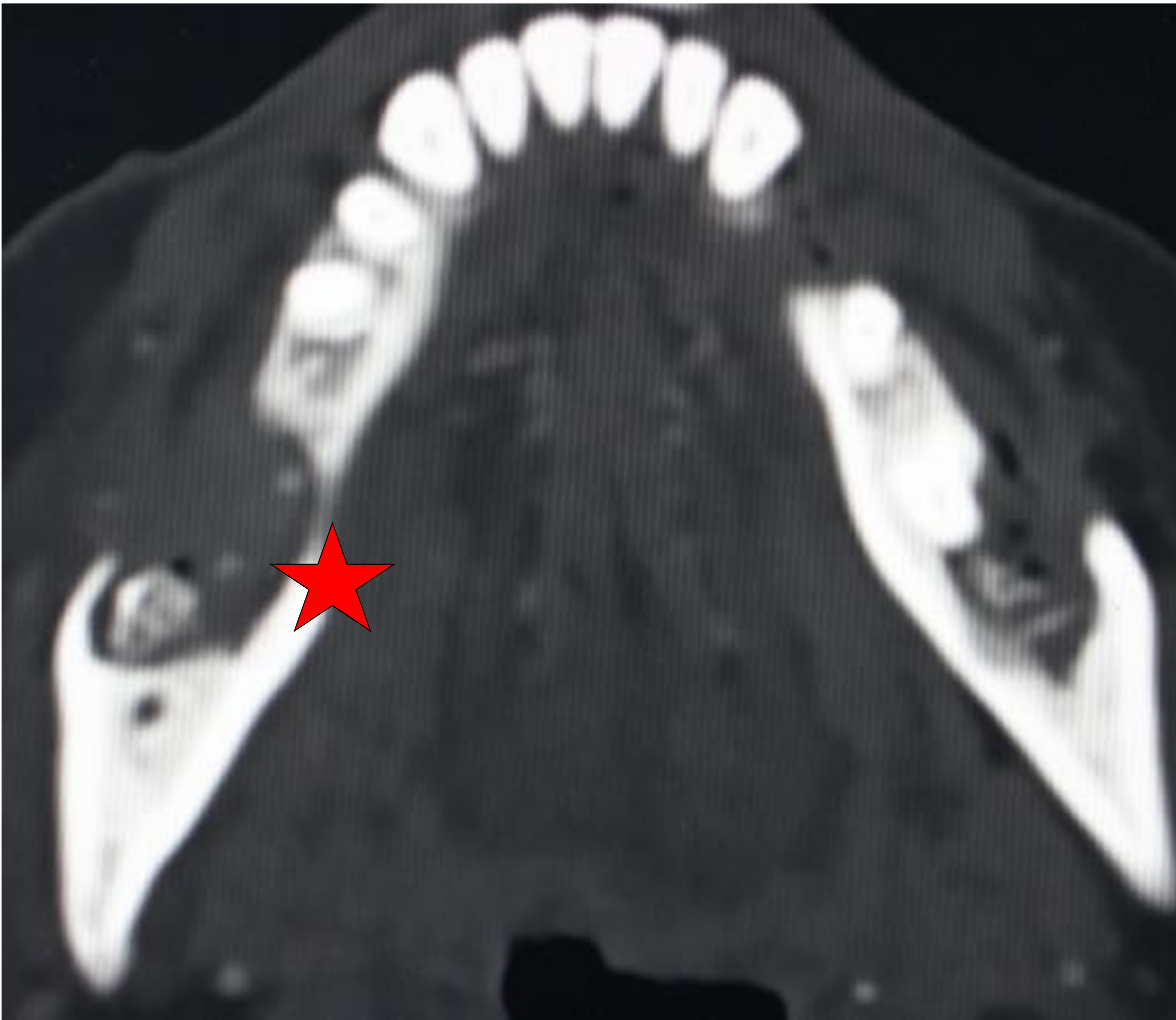


B. La radiografía Panorámica postoperatoria extensas lesiones líticas en los sectores posteriores de ambos cuadrantes mandibulares, estadio 2 en el tercer cuadrante y estadio 3 con afectación de la basal amndibular en el 4º cuadrante. .



CASO 4

El TCMD confirma los hallazgos de la Radiografía Panorámica, con la característica Esclerosis medular focal (ESTRELLA) con microtrabeculas desorganizadas y diferenciación corticomedular deficiente en el sitio necrótico sospechoso. El estadio 3 bilateral de la MRONJ fue el diagnóstico radiológico, confirmado posteriormente en el análisis patológico.





CONCLUSIONES

1. La osteonecrosis de los maxilares relacionada con la medicación (MONJ) puede ser un diagnóstico desafiante para el radiólogo general.
2. La sospecha clínica junto con algunos hallazgos de imágenes característicos puede ayudar al radiólogo a su diagnóstico.
3. Las características de imagen específicas de MRONJ no están claramente definidas.
4. La radiografía panorámica ofrece una valoración inicial general de las lesiones siendo especialmente útil en el seguimiento.
5. CT y CBCT, son capaces de mostrar más características exclusivas de MRONJ, como una reacción perióstica de tipo sólido, predominio bucal de la perforación cortical y apariencia de hueso dentro del hueso (“bone-within-bone appearance”).



BIBLIOGRAFÍA

1. Ruggiero SL, Mehrotra B, Rosenberg TJ, Engroff SL. Osteonecrosis of the jaws associated with the use of bisphosphonates: a review of 63 cases. *J Oral Maxillofac Surg.* 2004;62: 527-534.
2. Kumar V, Sinha RK. Bisphosphonate related osteonecrosis of the jaw: an update. *J Maxillofac Oral Surg.* 2014;13:386-393.
3. Uyanne J, Calhoun CC, Le AD. Antiresorptive drug-related osteonecrosis of the jaw. *Dent Clin North Am.* 2014;58: 369-384.
4. Bedogni A, Fedele S, Bedogni G, et al. Staging of osteonecrosis of the jaw requires computed tomography for accurate definition of the extent of bony disease. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2014;52: 603-608.
5. Ruggiero SL, Dodson TB, Fantasia J, et al. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on medication-related osteonecrosis of the jaws-2014 update. *J Oral Maxillofac Surg.* 2014;72: 1938-1956.
6. Ruggiero SL. Diagnosis and staging of medication-related osteonecrosis of the jaw. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am.* 2015;27:479-487.
7. Guggenberger R, Koral E, Zemmann W, Jacobsen C, Andreisek G, Metzler P. Cone beam computed tomography for diagnosis of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: evaluation of quantitative and qualitative image parameters. *Skeletal Radiol.* 2014;43:1669-1678.
8. Morag Y, Morag-Hezroni M, Jamadar DA, Eta I. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: a pictorial review. *Radiographics* 2009; 1971-1984.
9. Wongratwanich P, Shimabukuro K, Knoishi M, et al. Do various imaging modalities provide potential early detection and diagnosis of medication-related osteonecrosis of the jaw.