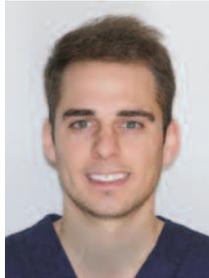




PUESTA  
AL DÍA



**González Serrano, José**  
Licenciado en Odontología.  
Universidad Rey Juan Carlos.  
Especialista universitario en  
Medicina Oral. Universidad  
Complutense de Madrid.

**Paredes Rodríguez, Víctor  
Manuel**

Máster en Cirugía Bucal e Im-  
plantología. Profesor Colaborador  
Honorífico. Departamento de Es-  
tomatología III. Facultad de  
Odontología. Universidad Com-  
plutense de Madrid.

**López-Quiles, Juan**

Profesor Contratado Doctor.  
Departamento de Estomatología  
III. Facultad de Odontología. Uni-  
versidad Complutense de Madrid.

**Hernández Vallejo, Gonzalo**

Profesor Titular. Departamento  
de Estomatología III. Director del  
Postgrado de Especialista en  
Medicina Oral. Facultad de Odon-  
tología. Universidad Complutense  
de Madrid.

**Indexada en / Indexed in:**

- IME
- IBECs
- LATINDEX
- GOOGLE ACADÉMICO

**Correspondencia:**

José González Serrano  
Dpto. de Estomatología III.  
Facultad de Odontología. UCM.  
Plaza Ramón y Cajal s/n, 28040 Madrid.  
jose.gser@gmail.com  
Tel.: 662 293 482

Fecha de recepción: 13 de febrero de 2015.  
Fecha de aceptación para su publicación:  
5 de mayo de 2015.

# TERIPARATIDA COMO TRATAMIENTO ADYUVANTE EN LA OSTEONECROSIS MAXILAR INDUCIDA POR MEDICAMENTOS

González Serrano, J., Paredes Rodríguez, VM., López-Quiles Martínez, J., Hernández Vallejo, G.  
*Teriparatida como tratamiento adyuvante en la osteonecrosis maxilar inducida por medicamentos. Cient. Dent. 2015; 12; 2: 123-126.*

## RESUMEN

Los agentes antirresortivos como Denosumab, Raloxifeno o los bisfosfonatos (BF) juegan un papel fundamental en el tratamiento de enfermedades óseas como la osteoporosis. No obstante, su administración prolongada está asociada a un mayor riesgo de aparición de osteonecrosis de los maxilares. Actualmente no existe un tratamiento eficaz y definitivo para esta entidad. Por estos motivos, se están buscando nuevos tratamientos capaces de curar esta patología. Este trabajo pretende revisar la teriparatida (hormona paratiroidea humana) como una nueva modalidad adyuvante al tratamiento en los pacientes con osteoporosis que padecen osteonecrosis maxilar inducida por medicamentos (OMIM). Son varios los casos en los que la administración subcutánea de 20 µg/día de teriparatida ha sido empleada para la curación de la necrosis ósea. Sin embargo, la escasa evidencia actual hace necesaria la realización de ensayos clínicos que evalúen la teriparatida como adyuvante en el tratamiento de la OMIM.

## PALABRAS CLAVE

Bisfosfonatos; Teriparatida; Hormona paratiroidea; Osteonecrosis.

## TERIPARATIDE AS AN ADJUNCTIVE TREATMENT FOR MEDICATION- RELATED OSTEONECROSIS OF THE JAW

## ABSTRACT

The antiresorptive agents such as Denosumab, Raloxifene or bisphosphonates play a fundamental role in the treatment of bone diseases as osteoporosis. However, prolonged administration is associated with an increased risk of osteonecrosis of the jaws. Currently there is no effective and definitive treatment for this condition. For these reasons, new treatments capable of healing this disease are being sought. This paper aims to review teriparatide (human parathyroid hormone) as a new adjuvant treatment modality in patients with osteoporosis who suffer from medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ). In several cases subcutaneous administration of 20µg/day of teriparatide has been used for healing bone necrosis. However, the current insufficient evidence requires the conduct of clinical trials evaluating teriparatide as an adjunctive treatment for MRONJ.

## KEY WORDS

Bisphosphonates; Teriparatide; Parathyroid hormone; Osteonecrosis.

## INTRODUCCIÓN

La aparición de nuevos agentes antirresortivos como Denosumab (Prolia®, Amgen Inc., Thousand Oaks, CA), Raloxifeno (Evista®; Eli Lilly and Co., Indianapolis, IN) o los propios bisfosfonatos (BF) está aumentando el riesgo de sufrir osteonecrosis de los maxilares con su administración<sup>1,2</sup>. Por ello es preciso nombrar esta entidad como osteonecrosis maxilar inducida por medicamentos (OMIM)<sup>3</sup>.

En 2010 se produjeron en la Unión Europea 43.000 muertes debido a fracturas en pacientes con osteoporosis, siendo los BF uno de los medicamentos más utilizados para prevenir dichas fracturas<sup>4</sup>.

Sin embargo, la administración de estos fármacos de forma prolongada está asociada con un alto riesgo de aparición de osteonecrosis de los maxilares<sup>5</sup>. La mayor parte de los pacientes que sufren OMIM es por causa de procedimientos dentales invasivos como extracciones, aunque pueden presentarse también de forma espontánea<sup>6</sup>.

La Asociación Americana de Cirugía Oral y Maxilofacial define OMIM como el hueso expuesto en la zona maxilofacial en pacientes en tratamiento con agentes antirresortivos que no han sido sometidos a radioterapia por cáncer de cabeza y cuello y que no muestra evidencia de curación tras 8 semanas de evolución<sup>3</sup> (Figura). La incidencia estimada de osteonecrosis en pacientes con osteoporosis en tratamiento con BF orales es de 1/100.000 pacientes y año de tratamiento<sup>7</sup>.

Estas lesiones pueden ser asintomáticas o presentarse con dolor, infección, movilidad dentaria o parestesia. En cualquier caso, el tratamiento de la OMIM supone un desafío para el clínico. Recientemente, están apareciendo casos que describen la resolución de la OMIM con teriparatida (hormona paratiroidea humana), sugiriendo que su efecto anabólico puede controlar esta entidad<sup>8</sup>.

El objetivo de este artículo es hacer una revisión de la literatura sobre la teriparatida y su utilización en el tratamiento de los pacientes con osteoporosis que sufren OMIM.



Figura. Osteonecrosis mandibular inducida por BF en estadio 0.

## TRATAMIENTO GENERAL

El tratamiento de la OMIM está dirigido a controlar la infección, eliminar/disminuir la aparición de necrosis ósea y eliminar el dolor<sup>9</sup>. Aunque el tratamiento en función de los estadios está ampliamente aceptado (Tabla)<sup>3,10</sup>, no existe un tratamiento eficaz y definitivo para la OMIM, sobre todo en los casos reincidentes y aquellos en estadio 3.

### ¿Qué es la teriparatida?

La teriparatida (Forteo®; Eli Lilly and Co, Indianapolis, IN) es un análogo de la hormona paratiroidea humana formado por los aminoácidos 1-34, siendo el primer y único fármaco aprobado para el tratamiento de la osteoporosis por la FDA que estimula la formación ósea<sup>11</sup>. Su administración consiste en inyectar 20 µg una vez al día de forma subcutánea. Su eficacia no ha sido evaluada más allá de los 2 años de tratamiento<sup>12</sup>.

### Efecto de la teriparatida

Actúa estimulando los osteoblastos, promoviendo su diferenciación e inhibiendo su apoptosis<sup>13</sup>. La teriparatida aumenta significativamente el recambio óseo, el volumen y la densidad ósea, mejorando la microarquitectura tanto del hueso trabecular como del cortical<sup>14</sup>. También tiene la capacidad de incrementar el número de vasos sanguíneos dentro de la médula ósea y próximos a los sitios de formación ósea<sup>15</sup>.

En cambio, la administración prolongada de BF suprime la remodelación ósea, inhibiendo la acción osteoclástica y disminuye la actividad angiogénica<sup>16</sup>. Por estos motivos, la administración de teriparatida podría aumentar el recambio óseo y promover la angiogénesis, fomentando la curación de las lesiones por OMIM.

Por otra parte, la teriparatida está contraindicada en pacientes con hipercalcemia, enfermedad de Paget, osteosarcoma, embarazo, metástasis óseas o historia de haber recibido radioterapia<sup>17</sup>. Por tanto, no debe utilizarse en pacientes con cáncer en tratamiento con BF intravenosos.

## EFEECTO DE LA TERIPARATIDA EN EL TRATAMIENTO DE LA OMIM

Harper y cols.,<sup>18</sup> en 2007 fueron los primeros en utilizar teriparatida para el tratamiento de la OMIM reticente al tratamiento convencional. Tras esta publicación, han sido varios los autores que han propuesto esta hormona como tratamiento de la OMIM<sup>19-22</sup>.

Todos los trabajos encontrados aseguran haber obtenido beneficios e incluso la curación completa de las lesiones producidas por OMIM con tratamiento con teriparatida. Los casos encontrados consiguieron una resolución completa de las lesiones producidas por OMIM entre las 3 semanas y los 18 meses del tratamiento con teriparatida. De esta manera, ninguno superó los 24 meses, tiempo más allá del cual su eficacia no está demostrada.

Kwon y cols.,<sup>23</sup> propusieron en una serie de 6 pacientes que un tratamiento corto con teriparatida junto con antibióticos puede resolver las lesiones de osteonecrosis. En otros trabajos, la mayoría de los casos recibieron desbridamiento quirúrgico, antibióticos y enjuagues antisépticos junto con la teriparatida. Por tanto, esta modalidad terapéutica no ha sido utilizada de forma individual sino siempre como adyuvante.

En 2013, Thumbigere y cols.,<sup>24</sup> hicieron hincapié en la necesidad que existe de retirar los BF orales durante un breve periodo de tiempo antes de comenzar el tratamiento con teriparatida. Esto se puede explicar debido a que la combinación de ambos perjudicaría la acción de la teriparatida de incrementar la densidad ósea. Por estos motivos, habría que tener especial cuidado con los pacientes con una osteoporosis severa por su mayor riesgo de sufrir fracturas.

La aparición de nuevos fármacos no BF para el tratamiento de la osteoporosis no están carentes de aumentar el riesgo

de sufrir osteonecrosis<sup>1,2</sup>. Neuprez y cols.,<sup>25</sup> fueron los primeros en asegurar beneficios clínicos al retirar Denosumab en un paciente con OMIM y emplear teriparatida durante 2 meses para su resolución.

Con la escasa evidencia encontrada, no podemos saber si efectivamente la teriparatida tiene un efecto positivo en la curación de la OMIM o bien si con el tratamiento quirúrgico, los antibióticos y los enjuagues antisépticos los resultados habrían sido de igual manera satisfactorios.

## CONCLUSIÓN

La teriparatida mejora eficazmente la regeneración ósea y contrarresta el efecto antiosteoclástico de los BF. Aunque su uso para el manejo de la OMIM ha sido hasta el momento brevemente descrito, pensamos que hay suficiente evidencia previa que justifique la realización de ensayos clínicos que evalúen ésta como tratamiento adyuvante en la OMIM.

TABLA. CLÍNICA Y TRATAMIENTO DE LA OMIM EN FUNCIÓN DEL ESTADIAJE DEL PACIENTE<sup>3,10</sup>

	CLÍNICA	TRATAMIENTO
En riesgo	Sin áreas de necrosis en pacientes que han sido tratados con BF orales o intravenosos.	Nada. Educación al paciente.
Estadio 0	Sin evidencia clínica pero con síntomas clínicos y radiológicos inespecíficos.	Expectante.
Estadio 1	Exposición ósea con hueso necrótico en pacientes asintomáticos sin evidencia de infección.	Eliminar irritantes locales, reforzar las medidas de higiene oral, colutorios de clorhexidina al 0,12% y analgésicos en caso de dolor.
Estadio 2	Exposición ósea con hueso necrótico junto con infección, dolor evidente y eritema alrededor de la zona ósea expuesta con/sin drenaje purulento.	Colutorios de clorhexidina al 0,12%, analgésicos y antibióticos (duración mínima de 15 días). Los cultivos microbiológicos serían útiles para escoger el antibiótico específico.
2a	Se controla con tratamientos conservadores y no progresa.	
2b	No se controla con tratamiento conservador y progresa la necrosis o bien los signos infecciosos derivados de ella.	
Estadio 3	Exposición ósea con hueso necrótico en pacientes con dolor, infección y uno o más de estos signos: fractura patológica, fístula extraoral, comunicación oroantral/oronasal u osteolisis que se extiende al borde inferior mandibular/seno maxilar.	Clorhexidina, analgésicos, antibióticos y tratamiento quirúrgico: curetajes, secuestrectomías y resecciones en bloque. Esto último se ha de realizar con sumo cuidado por la vascularización comprometida del hueso, removiendo la menor cantidad ósea y manipulando lo menos posible las partes blandas.



## BIBLIOGRAFÍA

1. Baur DA, Altay MA, Teich S, Schmitt Oswald M, Quereshy FA. Osteonecrosis of the jaw in a patient on raloxifene: A case report. *Quintessence Int* 2015; 46: 423-428.
2. Olate S, Uribe F, Martínez F, Almeida A, Unibazo A. Osteonecrosis of the jaw in patient with denosumab therapy. *Int J Clin Exp Med* 2014; 7: 3707-3709.
3. 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: 1938-1956.
4. Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H, Cooper C, Rizzoli R, Reginster JY, et al. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2013; 24: 23-57.
5. Marx RE. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. *J Oral Maxillofac Surg* 2003; 61: 1115-1117.
6. Gupta S, Gupta H, Mandhyan D, Srivastava S. Bisphosphonates related osteonecrosis of the jaw. *Natl J Maxillofac Surg* 2013; 4: 151-158.
7. Yamashita J, McCauley LK. Antiresorptives and osteonecrosis of the jaw. *J Evid Based Dent Pract* 2012; 12: 233-247.
8. 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: 3-23.
9. Ruggiero SL. Emerging concepts in the management and treatment of osteonecrosis of the jaw. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am* 2013; 25: 11-20.
10. Bagan JV, Jimenez Y, Diaz JM, Murillo J, Sanchis JM, Poveda R, et al. Osteonecrosis of the jaws in intravenous bisphosphonate use: Proposal for a modification of the clinical classification. *Oral Oncol* 2009; 45: 645-646.
11. Cheng ML, Gupta V. Teriparatide - Indications beyond osteoporosis. *Indian J Endocrinol Metab* 2012; 16: 343-348.
12. Gluer CC, Marin F, Ringe JD, Hawkins F, Moricke R, Papaioannu N, et al. Comparative effects of teriparatide and risedronate in glucocorticoid-induced osteoporosis in men: 18-month results of the EuroGIOPs trial. *J Bone Miner Res* 2013; 28: 1355-1368.
13. Qin L, Li X, Ko JK, Partridge NC. Parathyroid hormone uses multiple mechanisms to arrest the cell cycle progression of osteoblastic cells from G1 to S phase. *J Biol Chem* 2005; 280: 3104-3111.
14. Dobnig H, Sipsos A, Jiang Y, Fahrleitner-Pammer A, Ste-Marie LG, Gallagher JC, et al. Early changes in biochemical markers of bone formation correlate with improvements in bone structure during teriparatide therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 3970-3977.
15. Jilka RL, O'Brien CA, Bartell SM, Weinstein RS, Manolagas SC. Continuous elevation of PTH increases the number of osteoblasts via both osteoclast-dependent and -independent mechanisms. *J Bone Miner Res* 2010; 25: 2427-2437.
16. Fournier P, Boissier S, Filleul S, Guglielmi J, Cabon F, Colombel M, et al. Bisphosphonates inhibit angiogenesis in vitro and testosterone-stimulated vascular regrowth in the ventral prostate in castrated rats. *Cancer Res* 2002; 62: 6538-6544.
17. Miller PD. Safety of parathyroid hormone for the treatment of osteoporosis. *Curr Osteoporos Rep* 2008; 6: 12-16.
18. Harper RP, Fung E. Resolution of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the mandible: possible application for intermittent low-dose parathyroid hormone [rhPTH(1-34)]. *J Oral Maxillofac Surg* 2007; 65: 573-580.
19. Cheung A, Seeman E. Teriparatide therapy for alendronate-associated osteonecrosis of the jaw. *N Engl J Med* 2010; 363: 2473-2474.
20. Lau AN, Adachi JD. Resolution of osteonecrosis of the jaw after teriparatide [recombinant human PTH-(1-34)] therapy. *J Rheumatol* 2009; 36: 1835-1837.
21. Lee JJ, Cheng SJ, Jeng JH, Chiang CP, Lau HP, Kok SH. Successful treatment of advanced bisphosphonate-related osteonecrosis of the mandible with adjunctive teriparatide therapy. *Head Neck* 2011; 33: 1366-1371.
22. Kyrgidis A, Antoniadou K. Could teriparatide be the treatment for osteonecrosis of the jaws? *Head Neck* 2011; 33: 1382-1383.
23. Kwon YD, Lee DW, Choi BJ, Lee JW, Kim DY. Short-term teriparatide therapy as an adjunctive modality for bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *Osteoporos Int* 2012; 23: 2721-2725.
24. Thumberg Math V, Gopalakrishnan R, Michalowicz BS. Teriparatide therapy for bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: a case report and narrative review. *Northwest Dent* 2013; 92: 12-18.
25. Neuprez A, Rompen E, Crielaard JM, Reginster JY. Teriparatide therapy for denosumab-induced osteonecrosis of the jaw in a male osteoporotic patient. *Calcif Tissue Int* 2014; 95: 94-96.