

OSTEONECROSIS DE LOS MAXILARES ASOCIADA A LA MEDICACIÓN: ESTADO DEL ARTE

*Medication-related osteonecrosis of the jaw:
state of the art*

*Osteonecrose dos maxilares associado ao uso de medica-
mentos: estado da arte*

Fecha de Recepción: 23 de junio 2020

Aceptado para su publicación: 16 de julio 2020

Autores:

María Eugenia Avendaño^{1a}

Susana Noemí Zeni^{2b}

1. Cátedra de Diagnóstico por Imágenes I.

Facultad de Odontología. Universidad Nacional de Cuyo.

República Argentina.

2. Laboratorio de Osteopatías Metabólicas.

Instituto de Inmunología, Genética y Metabolismo

(INIGEM). Facultad de Farmacia y Bioquímica.

Hospital de Clínicas. UBA. CONICET. República Argentina.

a. Especialista en Prostodoncia.

Universidad Nacional de Cuyo.

b. Doctora de la UBA en Ciencias Químicas.

Correspondencia:

Avendaño, María Eugenia

Diagnóstico por imágenes I. Facultad de Odontología.

Centro Universitario. M5502JMA. Mendoza, Argentina

+54 261 4135007

Correo electrónico:

od.mariaeugeniaavendano@gmail.com

Conflicto de intereses:

los autores declaran no tener conflictos de interés.

Fuente de financiamiento:

autofinanciado.

Resumen

La osteonecrosis de los maxilares asociada a la medicación, es un efecto secundario adverso al uso de ciertos medicamentos que, a pesar de ser relativamente poco frecuente, sus efectos son graves. Si bien la osteonecrosis asociada al tratamiento crónico con bifosfonatos es la más conocida, dicha patología también se encuentra relacionada al uso de otras drogas antirresortivas o antiangiogénicos. El objetivo de este estudio fue revisar la bibliografía disponible y actualizar los conocimientos sobre osteonecrosis de los maxilares. Se buscaron artículos referidos a esta patología en bases de datos PubMed y Scholar Google y se los clasificaron de acuerdo a la temática. Estudios epidemiológicos y clínicos resumen las discusiones y controversias de diferentes grupos de expertos sobre la definición, epidemiología, factores de riesgo, fisiopatología, clasificación, manifestaciones clínicas, tratamiento y prevención de esta patología. La osteonecrosis afecta a los huesos maxilares y generalmente se produce luego de una intervención odontológica. Es importante tomar las medidas necesarias para su prevención antes de comenzar con el tratamiento farmacológico, e indicarle al paciente los riesgos del mismo. Es un proceso extremadamente complejo y multifactorial, que requiere un seguimiento cuidadoso e individual para cada paciente. Esta patología 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. Todavía hay controversias con respecto a su etiopatogenia, incidencia o tratamiento. Más estudios son necesarios para poder llegar a un consenso.

Palabras clave: osteonecrosis, maxilares, difosfonatos, denosumab, inhibidores de la angiogénesis (fuente: DeCS BIREME).

Abstract

Osteonecrosis of the jaw, associated with medication, is an adverse side effect of the use of certain medications that, although relatively rare, have serious effects. Although osteonecrosis associated with chronic treatment with bisphosphonates is the best known, this pathology is also related to the use of other anti-resorptive or antiangiogenic drugs. The aim of this study was to review the available literature and update the knowledge about osteonecrosis of the jaws. Articles referring to this pathology were searched in PubMed and Scholar Google databases and classified according to the subject. Epidemiological and clinical studies summarize the discussions and controversies of different groups of experts on the definition, epidemiology, risk factors, physiopathology, classification, clinical manifestations, treatment and prevention of this pathology. Osteonecrosis affects the jaw bones and usually follows dental surgery. It is important to take the necessary measures for its prevention before starting the pharmacological treatment, and to indicate its risks to the patient. It is an extremely complex and multifactorial process, which requires careful and individual follow-up for each patient. This pathology is considered an irreversible condition, and therefore efforts should be directed towards its prevention, both before and after the start of drug therapy. There are still controversies regarding its etiopathogenesis, incidence or treatment. More studies are needed to reach a consensus.

Key words: osteonecrosis, jaw, diphosphonates, denosumab, angiogenesis inhibitors (source: MeSH NLM)

Resumo

A osteonecrose dos maxilares associada à medicação é um efeito colateral adverso devido ao emprego de medicamentos que, apesar de relativamente estranhos, seus efeitos são graves. Embora a osteonecrose associada ao tratamento crônico com bifosfonatos seja a mais conhecida, essa patologia também está relacionada ao uso de outras drogas antirreabsorptivas ou antiangiogênicas. O objetivo deste estudo foi revisar a bibliografia disponível e atualizar o conhecimento sobre osteonecrose dos maxilares. Consultados os artigos referentes a essa patologia nas bases de dados do PubMed e Scholar Google e eles foram classificados de acordo com o assunto. Estudos epidemiológicos e clínicos resumem as crises e controvérsias de diferentes grupos de especialistas

sobre definição, epidemiologia, fatores de risco, fisiopatologia, classificação, manifestações clínicas, tratamento e prevenção dessa doença. A osteonecrose afeta os ossos maxilares e geralmente ocorre após a cirurgia dentária. É importante tomar medidas preventivas antes de iniciar o tratamento farmacológico e indicar ao paciente seus riscos. É um processo extremamente complexo e multifatorial, que requer monitoramento cuidadoso e individual para cada paciente. Essa patologia é considerada uma condição irreversível e, portanto, os esforços devem ser direcionados à sua prevenção, antes e após o início da terapia farmacológica. Ainda existem controvérsias quanto à sua etiopatogenia, incidência ou tratamento. Mais estudos são necessários para chegar a um consenso.

Palavras-chave: osteonecrose, arcada osseodentária, difosfonatos, denosumab, inibidores da angiogênese (fonte: DeCS BIREME).

Introducción

La osteonecrosis de los maxilares (ONM) es un efecto secundario adverso al uso de ciertos medicamentos que, si bien es relativamente poco frecuente, sus efectos son graves. Si bien ONM asociada al tratamiento crónico con bifosfonatos (BF, BPs en inglés), osteonecrosis de maxilar asociada a aminobisfosfonatos (ONMAB) es la más conocida, dicha patología también se encuentra asociada al uso de otras drogas antirresorptivas o antiangiogénicos^{1,2}.

Los BF comenzaron a utilizarse como anticatabólicos para el tratamiento de distintas patologías óseas en 1977. Sin embargo, los primeros casos de ONMAB fueron descritos en 2002, 9 meses después de que el ácido zoledrónico (BF intravenoso) recibiera la aprobación reglamentaria para su comercialización. La FDA (Food and Drug Administration, USA) recibió informes de nueve pacientes con cáncer, que fueron tratados con ácido zoledrónico, que inesperadamente desarrollaron ONM. La mayoría de dichos pacientes habían sido sometidos a tratamientos quirúrgicos odontológicos u otros procedimientos invasivos dentales³.

En el año 2003, Marx dio a conocer 36 casos a través de una Carta al Editor⁴. En dicha carta el autor informó que los pacientes fueron tratados con

amino-BF 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. El agente desencadenante de la lesión fue la exodoncia en el 78% de los casos mientras que, el 22% restante desarrolló osteonecrosis espontáneamente. El autor refiere que este hallazgo representa un efecto secundario grave de los BF, no reconocido y no reportado hasta el momento.

Ruggiero et al.⁵, publicaron el primer informe sobre ONMAB basado en una revisión retrospectiva de pacientes con diagnóstico de osteomielitis y antecedentes de terapia crónica con BF, entre los años 2001 y 2003. Se identificaron 63 pacientes, de los cuales el 89% había recibido BF por vía endovenosa y el 11% por vía oral. En el 86% de los casos el agente desencadenante de la lesión fue la exodoncia, mientras que el 14% restante desarrolló osteonecrosis espontáneamente. A partir de ese primer informe, los reportes de ONMAB han aumentado considerablemente, especialmente en casos de pacientes oncológicos que reciben BF intravenosos.

En 2010, se observó ONM por el tratamiento con Denosumab (DMAb) y posteriormente se informó que el factor de crecimiento endotelial anti-vascular denominado bevizumab, también la inducía. Recientemente, se ha informado que el anticuerpo anti-tiesclerostina denominado romosozumab también es responsable de causar ONM. Por eso la American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons (AAOMS) ha propuesto el término general de ONM (en inglés ONJ) asociada al uso de medicamentos (ONMAM, en inglés MRONJ)⁶.

El objetivo de este estudio fue analizar los aspectos fundamentales de la ONM, actualizar la lista de los medicamentos asociados con esta patología y describir el nivel de evidencia disponible.

Metodología

Se realizó una revisión bibliográfica, utilizando las bases de datos Pub-Med y Scholar Google, durante el período 2000-2020. Los términos utilizados en la búsqueda fueron: "MRONJ", "BRONJ", "osteonecrosis of the jaw", "medication-related osteonecrosis of the jaw", "bisphosphonates", "denosumab",

"antiresorptive", "antiangiogenic", "angiogenesis inhibitors", "diagnosis", "treatment", "prevention", "incidence".

¿Qué es la ONMAM?

En el año 2007, la American Society for Bone and Mineral Research (ASBMR) definió ONMAB como un área de hueso expuesto en la región maxilofacial que no cicatriza y permanece por más de las 8 semanas posteriores a la identificación, en un paciente que estaba recibiendo o había estado expuesto a BF por más de 3 años y que no haya recibido radioterapia en la región craneofacial⁷.

Años más tarde, ante el descubrimiento de otros medicamentos antirresorptivos (por ejemplo, denosumab) o agentes antiangiogénicos (por ejemplo, bevacizumab), pueden causar osteonecrosis se amplió la definición basada en cambio de denominación a ONMAM (en inglés MRONJ)⁸. Fue así que en el año 2014 la AAOMS actualizó la definición modificando los siguientes ítems: tratamiento actual o previo con agentes antirresorptivos o antiangiogénicos, hueso expuesto o hueso que puede sondearse a través de una fístula intraoral o extraoral en la región maxilofacial que ha persistido durante más de 8 semanas y sin antecedentes de radioterapia en las mandíbulas o enfermedad metastásica obvia en las mandíbulas⁸.

En ambas definiciones se consideran 8 semanas, promedio de tiempo en el cual la mayoría de los traumas y procedimientos quirúrgicos orales, en pacientes sanos, deberían cicatrizar⁹, mientras que la presencia de radioterapia conduciría a un diagnóstico de osteoradionecrosis¹⁰.

A pesar de que un criterio histológico no se ha introducido en la definición de ONMAM, la evaluación histológica es la rutina clínica utilizada para confirmar el diagnóstico de la malignidad. Entre los hallazgos histológicos podemos subrayar la presencia de trabéculas necróticas con lagunas osteocitarias vacías con la presencia de una resorción irregular en el área necrótica¹¹.

En el año 2009, la AAOMS incluyó la división en 4 estadios de la enfermedad, describiendo signos y síntomas (Tabla I)¹².

Tabla I. Estadios de ONMAM

| ESTADIFICACIÓN | CARACTERÍSTICAS |
|----------------|--|
| Estadio 0 | <p>Síntomas clínicos: ausencia de exposición o necrosis ósea, bolsa periodontal profunda, movilidad dental, úlcera en la mucosa oral, inflamación, formación de abscesos, trismus, hipoestesia o entumecimiento del labio inferior (síntoma de Vincent), dolor no odontogénico.</p> <p>Estudio radiográfico: hueso alveolar esclerótico, engrosamiento y esclerosis de la lámina dura, alvéolo vacío.</p> |
| Estadio 1 | <p>Síntomas clínicos: exposición ósea asintomática o necrosis sin signos de infección o una fístula en la que el hueso es palpable con una sonda.</p> <p>Estudio radiográfico: hueso alveolar esclerótico, engrosamiento y esclerosis de la lámina dura, alvéolo vacío.</p> |
| Estadio 2 | <p>Síntomas clínicos: exposición o necrosis ósea con infección o fístula en la cual el hueso es palpable con una sonda. Dolor en el sitio de hueso expuesto asociado con enrojecimiento, con o sin flujo de pus.</p> <p>Estudio radiográfico: osteoesclerosis difusa mixta y osteólisis desde el hueso alveolar hasta la mandíbula, engrosamiento del canal mandibular, respuesta perióstica, sinusitis maxilar y sequestro óseo.</p> |
| Estadio 3 | <p>Síntomas clínicos: exposición o necrosis ósea asociada con dolor, infección o al menos uno de los siguientes síntomas, o una fístula en la cual el hueso es palpable con una sonda; exposición ósea o necrosis en el hueso alveolar (por ejemplo, al alcanzar el borde inferior mandibular o la rama mandibular, o al alcanzar el seno maxilar o la rama mandibular o el pómulo). Como resultado, fractura patológica o fístula extraoral, formación de fístula del seno nasal o maxilar u osteólisis avanzada que se extiende hasta el borde inferior mandibular o el seno maxilar.</p> <p>Estudio radiográfico: osteoesclerosis u osteólisis del hueso circundante (hueso malar, hueso palatino), fractura mandibular patológica y osteólisis que se extiende hasta el piso del seno maxilar.</p> |

Epidemiología

La prevalencia de ONMAM es muy variable, y depende de la droga, la dosis, el tipo de suministro y la duración del tratamiento. Los informes fueron realizados principalmente tomando en cuenta el uso de BF intravenosos, como ácido zoledrónico o pamidronato¹. Se ha sugerido que el riesgo de padecer esta patología oscila aproximadamente entre el 1% a los 12 meses y el 11% a los 4 años, en sujetos tratados con altas dosis por cáncer, indicando que la extracción dentaria es el principal agente desencadenante de la patología. Sin embargo, cuando la incidencia sólo se relaciona con el uso de ácido zoledrónico, el riesgo pasa del 1% en el primer año hasta 21% a los 3 años de tratamiento.

El tratamiento con altas dosis de DMAb también presenta un riesgo aumentado para el desarrollo de ONMAM comparado con tratamientos a bajas dosis. Dicho riesgo al año de tratamiento es similar al de los pacientes tratados con altas dosis de ácido zoledrónico (1.8% vs. 1.3%, respectivamente). La incidencia de ONMAM por DMAb aumenta a 4.6% a partir de los dos años de tratamiento^{13,14}.

La incidencia de ONMAM, en pacientes que reciben tratamientos orales por osteoporosis es mucho menor y se extiende entre 0.01% y 0.04%¹⁵. La diferencia se debe a la baja liposolubilidad de estas drogas, lo que limita su absorción en el intestino delgado y produce una acumulación mucho más lenta en hueso¹⁶.

Etiopatogenia

La etiopatogenia de la ONMAM no ha sido totalmente dilucidada y permanece como un área activa de investigación. Probablemente es de naturaleza multifactorial, donde la infección y el trauma óseo presentan roles importantes. La inhibición de la función normal de los osteoclastos aparenta ser fundamental en su desarrollo, ya que afecta la adecuada capacidad de remodelamiento del hueso y la adaptación del hueso mandibular. En particular, el remodelado óseo es crítica en la defensa frente a infecciones, a la vez que permite la acumulación de microfracturas lo cual afecta la calidad del hueso. Los fármacos involucrados pertenecen a dos categorías principales: antirresortivos y antiangiogénicos. Los medicamentos antirresortivos incluyen a los BF y

al DMAb y entre los fármacos antiangiogénicos se encuentran: bevacizumab, sunitinib, everolimus, talidomida, aflibercept¹⁷.

Los BF presentan gran afinidad por los iones calcio, lo cual les permite unirse a la hidroxapatita del hueso¹⁸. Se acumulan en los sitios de remodelamiento óseo activo. Si bien la vida media de los BF en circulación es bastante corta, oscila entre 30 min y 2 h, una vez que se han incorporado al hueso pueden persistir en la matriz extracelular por más de 10 años. Esta característica constituye una variable determinante de su poder residual¹⁹.

Los BF inhiben la vida del mevalonato, indispensable para la supervivencia y función de los osteoclastos. Se frena la resorción osteoclástica y la formación osteoblástica asociada, conduciendo a una inhibición marcada del recambio óseo. La acumulación de hueso viejo hipermineralizado, altera las características biomecánicas del tejido y genera la interrupción de la red de capilares en el tejido, con el consiguiente desarrollo de necrosis avascular¹⁶.

Los BF son la droga de elección, para iniciar el tratamiento de pacientes con osteoporosis, enfermedad de Paget, hipercalcemia maligna, enfermedad ósea metastásica y mieloma múltiple, entre otras patologías óseas²⁰.

El DMAb es una droga que fue introducida como un tratamiento antirresortivo alternativo, más potente que los BF. Es utilizada para prevenir o tratar ciertos problemas óseos, causados por un mieloma múltiple o tumores sólidos que se diseminaron al hueso o para aumentar la masa ósea en pacientes con alto riesgo de fracturas óseas asociadas a osteoporosis, cáncer de mama o de próstata. Sin embargo, la terapia con DMAb presenta importantes efectos potencialmente adversos como hipocalcemia, ONMAM y la presencia de fracturas atípicas.

El DMAb es un anticuerpo antiRANKL, que actúa en forma similar a la osteoprotegerina, evitando la unión RANK-RANKL y la resorción ósea. La vida media del DMAb es de aproximadamente 25 días y su efecto se extiende entre 2 a 5 meses posteriores a la administración²¹. Como produce una disminución marcada del recambio óseo y efectos secundarios

no deseados, su uso está limitado a dos años de tratamiento.

Los agentes antiangiogénicos son utilizados en el tratamiento de patologías oncológicas, debido a que destruyen en el tumor los vasos sanguíneos inmaduros recién formados, provocando la depleción de nutrientes y oxígeno en las células tumorales con la posterior inhibición del crecimiento del tumor. Estos fármacos no tienden a acumularse en el hueso, sin embargo, los inhibidores de la tirosin-kinasa podrían aumentar enormemente la supresión del remodelamiento óseo ejercida por los BF. Ciertos inhibidores de la tirosin-kinasa, incluyendo sunitinib and imatinib, pueden promover la ONMAM con o sin el tratamiento suplementario con BF²².

El desarrollo de ONMAM estaría relacionado con la disminución en la vascularidad, comprometiendo los estadios iniciales de la reparación ósea tras una exodoncia²³. Los BF, presentan cierta actividad antiangiogénica.

Factores de riesgo para el desarrollo de ONMAM

Únicamente existen reportes acerca de los factores de riesgo que desencadenan ONMAM asociados al tratamiento con BF. No se han reportado aún estudios acerca de aquellos relacionados al tratamiento con DMAb o drogas antiangiogénicas. Sin embargo, en términos generales podemos enumerar los siguientes factores de riesgo: 1) uso de drogas antirresortivas o antiangiogénicas; 2) someterse a procedimientos quirúrgicos: exodoncia, cirugía periodontal, apicectomía, colocación de implantes²⁴; 3) presencia de abscesos, hiperoclusión, inflamación periodontal y el uso de prótesis removibles²⁵; 4) comorbilidades: cáncer, pacientes tratados con quimioterapia, niveles bajos de hemoglobina, diabetes mellitus, diálisis renal, hipertensión, hiperlipidemia e hipercolesterolemia, osteoporosis, hipertiroidismo²⁶; 5) uso de medicamentos concomitantes: corticosteroides, fármacos bloqueadores de H2 que causan un aumento de la absorción de la BF, glucocorticoides, eritropoyetina y terapia con ciclofosfamida²⁷; 6) infecciones: aún no está totalmente claro si ONMAM, precede o es posterior a una infección, pero la presencia de bacterias y agregados polimorfonucleares y microfilmes bacterianos en el tejido circundante se ha

asociado con la reabsorción osteoclástica activa del hueso y la necrosis²⁸; 7) predisposición genética, se ha sugerido que ciertos polimorfismos de la enzima farnesil pirofosfato sintetasa o genes del citocromo P450 CYP2C8 podrían predisponer a algunos pacientes a desarrollar ONMAM^{29,30}; 8) otros factores de riesgo incluyen la edad, el consumo de alcohol y tabaco³¹.

¿Por qué en los maxilares?

Los maxilares presentan características anatómicas y microbiológicas diferentes al resto de los huesos del organismo. Además, la presencia de bacterias orales los convierte en un escenario oportuno para el desarrollo de infecciones. Luego de ciertos procedimientos dentales invasivos, como la exodoncia o colocación de implantes dentales, el hueso queda expuesto a la cavidad bucal, lo que puede conllevar a una infección. Por otra parte, los BF se acumulan principalmente en maxilares, debido, en parte, a la elevada tasa de remodelación que presentan por las fuerzas de la masticación³².

Prevención

ONMAM es una condición, asociada al consumo de fármacos antirresortivos o antiangiogénicos y deficiencias en la higiene oral e intervenciones quirúrgicas. Por consiguiente, se requiere un enfoque multidisciplinario con participación de odontólogos, médicos tratantes, oncólogos y cirujanos maxilofaciales.

Es necesario implementar programas educativos, para mejorar la colaboración interdisciplinaria y el conocimiento sobre los beneficios y efectos secundarios de las medicaciones utilizadas en las especialidades médicas y odontológicas.

Para la prevención del desarrollo de ONMAM, el profesional tratante: 1) debe realizar todos los tratamientos odontológicos necesarios para devolver la salud bucal al paciente antes de comenzar con la medicación; 2) comprobar, si el paciente tuviera prótesis, que éstas no ejercen presión, estén bien adaptadas y no exista la presencia de úlceras o ulceraciones; 3) si durante el tratamiento farmacológico fuera necesario realizar exodoncias, hacerlo sólo si es absolutamente necesario, indicando profilaxis antibiótica y realizando cierre plástico de heridas;

4) indicar tratamiento antibiótico profiláctico antes, durante y después de cualquier cirugía oral; 5) controles odontológicos periódicos^{30,33,34}.

Tratamiento

Hasta la fecha, no hay un consenso respecto al tratamiento que deben recibir los pacientes con ONMAM, en parte, por la etiopatogenia de la enfermedad no totalmente conocida. Un tratamiento exitoso es aquel que conlleva a la cura, con cobertura completa de la mucosa y eliminación de la patología, o simplemente, aquel que mejora la calidad de vida, pero no puede alcanzar la cura de la enfermedad (paliativo)^{2,35}.

La AAOMS establece que los objetivos del tratamiento son eliminar el dolor, controlar la infección del tejido blando y duro, y minimizar la progresión o el desarrollo de necrosis ósea⁸. Entre las alternativas, existen distintos tipos de abordajes, según el estadio de ONMAM.

Las terapias conservadoras incluyen refuerzo de la técnica de higiene oral, controles odontológicos periódicos, antimicrobianos tópicos, antibióticos orales e intravenosos y oxígeno hiperbárico³⁵.

Los antimicrobianos tópicos con gluconato de clorhexidina al 0,12%, se recomiendan para el tratamiento de la enfermedad en los estadios 0 y 1 como una terapia singular. Para etapas más avanzadas, se combina con otras terapias conservadoras y quirúrgicas^{8,36}.

Los microorganismos colonizadores de las lesiones de ONMAM, son comúnmente susceptibles a la penicilina vía oral, por lo tanto, esta sigue siendo la primera opción antibiótica. Otras alternativas de administración oral, son clindamicina, fluoroquinolonas y/o metronidazol. No está claro la duración que debe tener este tratamiento, pero algunos autores recomiendan 2 semanas, para pacientes con enfermedad en estadio 1 persistente y de 4 a 6 semanas para casos más graves³⁷.

Los antibióticos endovenosos son empleados a largo plazo (6 semanas), cuando se han agotado todos los agentes antimicrobianos orales disponibles y no exista una opción menos invasiva³⁸.

La oxigenoterapia hiperbárica, proporciona mayor oxígeno a los tejidos que presentan vascularización deteriorada, revierte la función de leucocitos y también suministra nitrógeno. De esta manera, mejora la cicatrización de las heridas, reduce el edema y la inflamación, estimula la movilización de células madre y modera la supresión del recambio óseo causado por los BF. No suele usarse como tratamiento único, sino como complemento quirúrgico³⁹.

Independientemente del estadio de la enfermedad, siempre debe eliminarse cualquier sequestro óseo necrótico móvil⁸, con el cierre de tejidos blandos primarios de múltiples capas. La extracción inadecuada del hueso afectado aumenta la recurrencia de ONMAM.

La decisión sobre la intervención quirúrgica depende del estado médico del paciente, las comorbilidades, el nivel de dolor, los objetivos de tratamiento y la extensión de la enfermedad.

Todos los tejidos duros y blandos resecaados deben enviarse para un examen histopatológico, así como para el cultivo y pruebas de sensibilidad, para poder indicar un tratamiento antibiótico adecuado⁴⁰.

La teriparatida (PTH 1-34 recombinante humana) es un agente anabólico que induce la formación ósea, aprobada para el tratamiento de osteoporosis postmenopáusica, en hombres o inducida por glucocorticoides. En los primeros 9 meses de tratamiento, esta droga presenta sus mayores efectos anabólicos, pero más adelante también estimula la resorción ósea⁴¹. Su administración intermitente, incrementa la densidad mineral y la fuerza ósea, a la vez que promueve y acelera la regeneración ósea y la consolidación del hueso de una fractura atípica generada luego del tratamiento prolongado con BF⁴². Se recomienda su uso, en aquellos casos no respondedores a la terapia convencional o cirugía⁴³.

Interrumpir el tratamiento con BF o DMAb por 2-3 meses para permitir tratamientos locales y cicatrización luego de una cirugía, es otra opción para los pacientes tratados con DMAb, pues no se une al hueso y presenta un tiempo de vida medio de 28 días. Sin embargo, no existen evidencias respecto

del tiempo de interrupción del tratamiento o de la efectividad de la medida⁴⁴.

Conclusiones

ONMAM es una patología secundaria de algunos medicamentos, como BF, DMAb o agentes antiangiogénicos, particularmente en el contexto de tratamientos de pacientes oncológicos. Afecta a los huesos maxilares y generalmente se produce luego de una intervención dentaria. Es importante tomar las medidas necesarias para su prevención antes de comenzar con el tratamiento farmacológico, e indicarle al paciente los riesgos del mismo. Es un proceso extremadamente complejo y multifactorial, que requiere un seguimiento cuidadoso e individual para cada paciente. Esta patología 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 antirresortiva.

Referencias Bibliográficas

1. Eguía 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;1(1):71-83. DOI: <http://dx.doi.org/doi:10.4317/medoral.23191>
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(10):CD012432. DOI: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012432.pub2>
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):1166-1172. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(08\)70305-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(08)70305-X)
4. Marx R. Pamidronate (Aredia) and Zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. *J Oral Maxillofac Surg*. 2003;61(9):1115-1117. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0278-2391\(03\)00720-1](https://doi.org/10.1016/s0278-2391(03)00720-1)
5. Ruggiero S, Mehrotra B, Riaseberg 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):527-534. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.joms.2004.02.004>
6. Khan A, Morrison A, Hanley D, Felsenberg D, McCauley L, 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(1):3-23. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00073-014-0500-0>

- tps://doi.org/10.1002/jbmr.2405
7. Khosla S, Burr D, Cauley J, Dempster D, Ebeling P, Felsenberg 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):1479-1491. DOI: <https://doi.org/10.1359/jbmr.0707onj>
 8. 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):1938-1956. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.joms.2014.04.031>
 9. Omolehinwa T, Akintoye S. Chemical and Radiation Associated Jaw Lesions. *Dent Clin North Am.* 2016;60(1):265-277. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cden.2015.08.009>
 10. 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):17-22. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijom.2018.07.002>
 11. Gross C, Weber M, Creutzburg K, Möbius P, Preidl R, Amann K, et al. Osteoclast profile of medication-related osteonecrosis of the jaw secondary to bisphosphonate therapy: a comparison with osteoradionecrosis and osteomyelitis. *J Transl Med.* 2017; 15(1):128. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12967-017-1230-8>
 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):2-12. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.joms.2009.01.009>
 13. Otto S, Pautke C, Van den Wyngaert T, Niepel D, Schiødt M. Medication-related osteonecrosis of the jaw: Prevention, diagnosis and management in patients with cancer and bone metastases. *Cancer Treat Rev.* 2018;69(1):177-187. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2018.06.007>
 14. De Oliveira C, Luiz-André-Cavalcante Brizeno F, De Sousa M. Osteonecrosis of the jaw induced by receptor activator of nuclear factor-kappa B ligand (Denosumab) - Review. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2016;21(4):431-439. DOI: <https://doi.org/10.4317/medoral.21044>
 15. Taguchi A, Shiraki M, Morrison A, Khan A. Antiresorptive agent-related osteonecrosis of the jaw in osteoporosis patients from Asian countries. *Osteoporos Sarcoma.* 2017;3(2):64-74. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.afos.2017.03.001>
 16. Gupta M, Gupta N. Bisphosphonate Related Jaw Osteonecrosis. [Updated 2020 Jul 2]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan-Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK534771/>
 17. Di Fede O, Panzarella V, Mauceri R, Fusco V, Bedogni A, Lo Muzio L, et al. 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. DOI: <https://doi.org/10.1155/2018/2684924>
 18. Cremers S, Papapoulos S. Pharmacology of bisphosphonates. *Br J Clin Pharmacol.* 2019;85(6):1052-1062. DOI: <https://doi.org/10.1111/bcp.13867>
 19. Fusco V, Santini D, Armento G, Tonini G, Campisi G. Osteonecrosis of jaw beyond antiresorptive (bone-targeted) agents: new horizons in oncology. *Expert Opin Drug Saf.* 2016;15(7):925-935. DOI: <https://doi.org/10.1080/14740338.2016.1177021>
 20. Hristamyan-Cilev M, Pechalova P, Raycheva R, Hristamyan V, Kevorkyan A, Stoilova Y. Bisphosphonate-associated Osteonecrosis of the Jaws: a Survey of the Level of Knowledge of Dentists about the Risks of Bisphosphonate Therapy. *Folia Med.* 2019;61(2):303-311. DOI: <https://doi.org/10.2478/folmed-2018-0075>
 21. Pittman K, Antill Y, Goldrick A, Goh J, Boer R. Denosumab: Prevention and management of hypocalcemia, osteonecrosis of the jaw and atypical fractures. *Asia Pac J Clin Oncol.* 2017;13(4):266-276. DOI: <https://doi.org/10.1111/ajco.12517>
 22. Viviano M, Rossi M, Cocca S. A rare case of osteonecrosis of the jaw related to imatinib. *Oral Maxillofac Surg.* 2017;43(2):120-124. DOI: <https://doi.org/10.5125/jkaoms.2017.43.2.120>
 23. Pimolbutr K, Porter S, Fedele S. Osteonecrosis of the Jaw Associated with Antiangiogenics in Antiresorptive-Naïve Patient: A Comprehensive Review of the Literature. *Biomed Res Int.* 2018; 2018:8071579. DOI: <https://doi.org/10.1155/2018/8071579>
 24. Granate-Marques A, Polis-Yanes C, Seminario-Amez M, Jané-Salas E, López-López J. Medication-related osteonecrosis of the jaw associated with implant and regenerative treatments: Systematic review. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2019;24(2):195-203. DOI: <https://doi.org/10.4317/medoral.22691>
 25. Koth V, Figueiredo M, Salum F, Cherubini K. Interrelationship of clinical, radiographic and haematological

- features in patients under bisphosphonate therapy. *Dentomaxillofac Radiol.* 2017;46(4):20160260. DOI: <https://doi.org/10.1259/dmfr.20160260>
26. Kim T, Kim S, Song M, Lee C, Yagita H, Williams D, et al. Removal of Pre-Existing Periodontal Inflammatory Condition before Tooth Extraction Ameliorates Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw-Like Lesion in Mice. *Am J Pathol.* 2018;188(10):2318-2327. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2018.06.019>
27. Oteri G, Campisi G, Panzarella V, Morreale I, Nucera R, Di Fede O, et al. Could the Combined Administration of Bone Antiresorptive Drug, Taxanes, and Corticosteroids Worsen Medication Related Osteonecrosis of the Jaws in Cancer Patients? *Biomed Res Int.* 2018; 2018:4021952. DOI: <https://doi.org/10.1155/2018/4021952>
28. Kishimoto H, Noguchi K, Takaoka K. Novel insight into the management of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ). *Jpn Dent Sci Rev.* 2019;55(1):95-102. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jdsr.2018.09.002>
29. Wan J, Sheeley D, Somerman M, Lee J. Mitigating osteonecrosis of the jaw (ONJ) through preventive dental care and understanding of risk factors. *Bone Res.* 2020;8(1):1-12. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41413-020-0088-1>
30. Fassio A, Bertoldo F, Idolazzi L, Viapiana O, Rossini M, Gatti D. Drug-induced osteonecrosis of the jaw: the state of the art. *Reumat.* 2017;69(1):9-15. DOI: <https://doi.org/10.4081/reumatismo.2017.983>
31. Lungu A, Lazar M, Tonea A, Rotaru H, Roman R, Badea M. Observational study of the bisphosphonate-related osteonecrosis of jaws. *Clujul Med.* 2018;91(2):209-215. DOI: <https://doi.org/10.15386/cjmed-838>
32. Marx R, Sawatari Y, Fortin M, Broumand V. Bisphosphonate-Induced Exposed Bone (Osteonecrosis/Osteopetrosis) of the Jaws: Risk Factors, Recognition, Prevention, and Treatment. *J Oral Maxillofac Surg.* 2005;63(11):1567-1575. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.joms.2005.07.010>
33. Poxleitner P, Engelhardt M, Schmelzeisen R, Voss P. The Prevention of Medication-related Osteonecrosis of the Jaw. *Dtsch Arztebl Int.* 2017;114(5):63-69. DOI: <https://doi.org/10.3238/arztebl.2017.0063>
34. Chan B, Yee R, Puvanendran R, Ang S. Medication-related osteonecrosis of the jaw in osteoporotic patients: prevention and management. *Singapore Med J.* 2018;59(2):70-75. DOI: <https://doi.org/10.11622/smedj.2018014>
35. Rodriguez-Lozano F, Oñate-Sánchez R. Treatment of osteonecrosis of the jaw related to bisphosphonates and other antiresorptive agents. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2016;21(5):595-600. DOI: <https://doi.org/10.4317/medoral.20980>
36. Hadaya D, Soundia A, Freymiller E, Grogan T, Elashoff D, Tetradis S, et al. Nonsurgical Management of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaws Using Local Wound Care. *J Oral Maxillofac Surg.* 2018;76(11):2332-2339. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.joms.2018.05.025>
37. Rollason V, Laverrière A, MacDonald L, Walsh T, Tramèr M, Vogt-Ferrier N. Interventions for treating bisphosphonate related osteonecrosis of the jaw (BRONJ). *Cochrane Database Syst Rev.* 2016; 2(2): CD008455. DOI: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008455.pub2>
38. Muthukrishnan A, Kumar L, Ramalingam G. Medication-related osteonecrosis of the jaw: a dentist's nightmare. *BMJ Case Rep.* 2016;2016: bcr2016214626. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/bcr-2016-214626>
39. Re K, Patel S, Gandhi J, Suh Y, Reid I, Joshi G et al. Clinical utility of hyperbaric oxygen therapy in dentistry. *Med Gas Res.* 2019;9(2):93-100. DOI: <https://doi.org/10.4103/2045-9912.260651>
40. Khan A, Morrison A, Kendler D, Rizzoli R, Hanley D, Felsenberg D, et al. 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(1):8-24. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jocd.2016.09.005>
41. Lindsay R, Krege J, Marin F, Jin L, Stepan J. Teriparatide for osteoporosis: importance of the full course. *Osteoporos Int.* 2016;27(8):2395-2410. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00198-016-3534-6>
42. Dam C, Jung U, Park K, Huh J, Park W. Effect of teriparatide on early sinus graft healing in the ovariectomized rabbit. *Clin Oral Implants Res.* 2020;31(3):264-273. DOI: <https://doi.org/10.1111/clr.13565>
43. Kishimoto H, Noguchi K, Takaoka K. Novel insight into the management of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ). *Jpn Dent Sci Rev.* 2019;55(1):95-102. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jdsr.2018.09.002>
44. Ottesen C, Schiødt M, Gotfredsen K. Efficacy of a high-dose antiresorptive drug holiday to reduce the risk of medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ): A systematic review. *Heliyon.* 2020;6(4):3795. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2020.e03795>