

SÍNDROME MIELODISPLÁSICO, OSTEOPOROSIS Y OSTEONECROSIS MAXILAR ASOCIADA A MEDICAMENTOS ANTIRRESORTIVOS: REPORTE DE UN CASO

MYELODYSPLASTIC SYNDROME, OSTEOPOROSIS AND MEDICATION-RELATED OSTEONECROSIS OF THE JAW: A CASE REPORT

SÍNDROME MIELODISPLÁSICA, OSTEOPOROSE E OSTEONECROSE DOS MAXILARES ASSOCIADA AO USO DE DROGAS ANTI-REABSORATIVAS: RELATO DE CASO

Nicolás Leonardi¹, Federico Garola², Gerardo Gilligan³, Eduardo Piemonte⁴, Fiamma Cappella⁵, René Panico⁶.

Los pacientes que consumen drogas que detienen la pérdida de minerales en el hueso (sobre todo pacientes con osteoporosis y metástasis de tumores malignos), tienen posibilidades de desencadenar efectos colaterales de este tratamiento que repercuten en la salud bucal. Entre los efectos principales, existe uno llamado Osteonecrosis Maxilar asociado a Fármacos Antirresortivos. El caso que se presenta en el este artículo se trata de un paciente con una enfermedad en la médula ósea y que a consecuencia de ésta, se le diagnosticó osteoporosis. Para el tratamiento de esta enfermedad ósea, se le indicó las drogas antes mencionadas las cuales generaron en la mandíbula este efecto no deseado. Se describe la presentación clínica de esta enfermedad bucal, que debe ser tratada por un equipo interdisciplinario entre médicos y odontólogos.

Conceptos clave:

¿Qué se sabe sobre el tema? La osteonecrosis maxilar asociada a medicamentos es una complicación encontrada en pacientes bajo tratamiento con drogas antirresortivas. Patologías oncológicas como mieloma múltiple, cáncer de mama y próstata y alteraciones óseas-metabólicas como la osteoporosis lideran las indicaciones para estas terapéuticas antirresortivas. Aún con una baja frecuencia, los síndromes mielodisplásicos también son entidades que previamente han sido vinculadas al desarrollo de osteonecrosis.

¿Qué aporta este trabajo? Debido a la escasa evidencia científica y reporte de casos que vinculen síndromes mielodisplásicos, osteoporosis y osteonecrosis de los maxilares, el presente trabajo registra un caso que refleja la combinación de estas patologías y su resolución clínica exitosa, poniendo en relevancia la necesidad de abordar estos pacientes con un equipo profesional interdisciplinario.

1- Docente Autorizado, Cátedra Medicina Bucal, Escuela de Odontología, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Católica de Córdoba, Argentina. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4450-0678>. E-mail de contacto: nico_leonardi@hotmail.com.ar.

2- Odontólogo con fines de perfeccionamiento, Cátedra de Estomatología "A", Facultad de Odontología, Universidad Nacional de Córdoba, Argentina. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8639-2057>. E-mail de contacto: federico.garola@mi.unc.edu.ar.

3- Doctor en Odontología, Profesor Asistente, Cátedra de Estomatología "A", Facultad de Odontología, Universidad Nacional de Córdoba, Argentina. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5201-1444>. E-mail de contacto: gilligan@unc.edu.ar.

4- Doctor en Odontología, Profesor Adjunto, Cátedra de Estomatología "A", Facultad de Odontología, Universidad Nacional de Córdoba, Argentina. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5955-1139>. E-mail de contacto: epiemonte@yahoo.com.

5- Odontóloga con fines de perfeccionamiento, Cátedra de Estomatología "A", Facultad de Odontología, Universidad Nacional de Córdoba, Argentina. E-mail de contacto: fiacappella@gmail.com.

6- Doctor en Odontología, Profesor Titular, Cátedra de Estomatología "A", Facultad de Odontología, Universidad Nacional de Córdoba, Argentina. Profesor Titular Cátedra Medicina Bucal, Escuela de Odontología, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Católica de Córdoba, Argentina. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5833-5546>. E-mail de contacto: rene.panico@unc.edu.ar.

Recibido: 2020-09-16 Aceptado: 2020-10-10

DOI: <http://dx.doi.org/10.31053/1853.0605.v77.n4.30318>



© Universidad Nacional de Córdoba

Resumen:

Introducción: La osteonecrosis maxilar asociada a medicamentos es una complicación encontrada en pacientes bajo tratamiento con drogas antirresortivas. Patologías oncológicas como mieloma múltiple, cáncer de mama y próstata y alteraciones óseas-metabólicas como la osteoporosis lideran las indicaciones para estas terapias antirresortivas. Aún con una baja frecuencia, los síndromes mielodisplásicos también son entidades que previamente han sido vinculadas al desarrollo de osteonecrosis. **Objetivo:** el objetivo de este trabajo es presentar un caso de un paciente masculino de 78 años con síndrome mielodisplásico y osteoporosis secundaria, tratado con Ácido Zoledrónico a altas dosis y que en su evolución desarrolló un cuadro clínico compatible con osteonecrosis maxilar asociada a medicamentos. **Metodología:** el caso fue registrado y tratado en la Cátedra de Estomatología "A" de la Facultad de Odontología, Universidad Nacional de Córdoba, durante un periodo de dos años con una resolución parcial del cuadro, el cual recurrió a los catorce meses, donde finalmente se llegó al éxito terapéutico mediante terapéuticas conservadoras. **Conclusión:** debido al uso cada vez más extendido de fármacos antirresortivos, es posible el desarrollo de osteonecrosis maxilar asociada a patologías menos frecuentes, como el síndrome mielodisplásico. El éxito del tratamiento en estos pacientes depende del manejo interdisciplinario y de un riguroso seguimiento clínico médico y odontológico.

Palabras clave: osteonecrosis de los maxilares asociada a difosfonatos; osteoporosis; síndromes mielodisplásicos.

Abstract:

Introduction: Medication-related osteonecrosis of the jaw is a frequent collateral effect found in patients under antiresorptive treatments. Malignancies such as multiple myeloma, breast and prostate cancer as well as bone-metabolic disorders such as osteoporosis, lead the indications for these antiresorptive therapies. Even with a low frequency, myelodysplastic syndromes are also entities that have previously been associated with the development of jaw osteonecrosis. **Objective:** the aim of this study is to present a case of a 78-year-old male patient with myelodysplastic syndrome and secondary osteoporosis, treated with high-dose Zoledronic Acid and who developed a clinical scenario compatible with medication-related osteonecrosis of the jaw during its evolution. **Methodology:** the case was recorded and treated in the Oral Medicine Department, Facultad de Odontología, Universidad Nacional de Córdoba, during a two-years period with a partial resolution, which recurred fourteen months later, where finally therapeutic success was achieved through a conservative management. **Conclusion:** Due to the increasingly use of antiresorptive drugs, the development of jaw osteonecrosis is possible associated with less frequent pathologies, such as myelodysplastic syndrome. Treatment success in these patients depends on interdisciplinary management and a rigorous clinical, medical and dental follow-up.

Keywords: bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw; osteoporosis; myelodysplastic syndromes.

Resumo

Introdução: Osteonecrose dos maxilares é um efeito colateral frequente em pacientes sob tratamento antirresortivo. Doenças malignas, como mieloma múltiplo, câncer de mama e de próstata, bem como distúrbios metabólicos ósseos, como a osteoporose, lideram as indicações dessas terapias anti-reabsortivas. Mesmo com baixa frequência, as síndromes mielodisplásicas também são entidades previamente associadas ao desenvolvimento de osteonecrose mandibular. **Objetivo:** o objetivo deste estudo é apresentar um caso de paciente do sexo masculino, 78 anos, com síndrome mielodisplásica e osteoporose secundária, tratado com ácido zoledrônico em altas doses e que desenvolveu quadro clínico compatível com osteonecrose de mandíbula associada ao uso de drogas anti-reabsortivas durante sua evolução. **Metodologia:** o caso foi registrado e tratado no Departamento de Medicina Oral da Facultad de Odontología da Universidad Nacional de Córdoba, durante um período de dois anos com resolução parcial, que se repetiu quatorze meses depois, onde finalmente o sucesso terapêutico foi alcançado através de uma conduta conservadora. **Conclusão:** Devido ao uso cada vez maior de medicamentos antirresortivos, é possível o desenvolvimento de osteonecrose dos maxilares associada a patologias menos frequentes, como a síndrome mielodisplásica. O sucesso do tratamento nesses pacientes depende do manejo interdisciplinar e de um acompanhamento clínico, médico e odontológico rigoroso.

Palavras-chave: osteonecrose da arcada osseodentária associada a difosfonatos; osteoporose; síndrome mielodisplásica.

Introducción

La osteonecrosis maxilar asociada a medicamentos (ONMAM) es un efecto no deseado atribuible a la administración de fármacos antirresortivos y antiangiogénicos, eventualmente severo que se caracteriza clínicamente por la exposición de hueso necrótico en la cavidad bucal que persiste por 8 semanas o más, en ausencia de antecedentes de tratamiento de radioterapia en el área de cabeza y cuello^{1,2}. ONMAM afecta más frecuentemente al maxilar inferior, pudiendo hacerlo de forma multicéntrica. La misma fue inicialmente descrita en 2003 por Marx et al como osteonecrosis maxilar asociada a bifosfonatos, luego fue modificándose su denominación al encontrarse otras drogas asociadas a este efecto³.

La etiopatogenia de ONMAM no se ha dilucidado por completo en la actualidad. Sin embargo, la inhibición de la reabsorción y remodelación osteoclástica, la disminución del suministro vascular óseo y la invasión microbiana del tejido óseo por proceso infecciosos odontogénicos, son eventos cruciales en el desarrollo de ONMAM^{4,5}.

Las drogas implicadas en la patogenia de ONMAM, se utilizan frecuentemente como tratamiento de osteoporosis en mujeres postmenopáusicas y en la prevención de metástasis óseas en pacientes oncológicos⁶. La osteoporosis puede darse en forma secundaria a trastornos de la médula ósea tales como los síndromes mielodisplásicos (SMD). Estos síndromes representan un grupo de desórdenes hematológicos malignos causados por una mutación clonal de células hematopoyéticas y progenitoras. La incidencia europea de SMD varía desde 3 a 12 casos por cada 100.000 personas, mayoritariamente en hombres mayores de 70 años^{7,8}. Este síndrome se caracteriza por presentar fatiga crónica, anemia, infecciones, hemorragias espontáneas y osteoporosis^{9,10}.

En los últimos años, se incrementó la evidencia científica sobre ONMAM, así como también aspectos asociados a su patogenia, epidemiología, factores de riesgo y tratamiento. No obstante, hay nulos o escasos reportes clínicos que puedan vincular ONMAM como consecuencia de una osteoporosis ligada a SMD. El objetivo de este trabajo es presentar un reporte clínico de Síndrome Mielodisplásico y osteoporosis secundaria con desarrollo de un cuadro compatible con ONMAM.

Presentación de caso

Se presentó a la consulta de la Cátedra de Estomatología "A", Facultad de Odontología, Universidad Nacional de Córdoba, un paciente masculino de 78 años con residencia en Córdoba. El motivo de la consulta fue dolor mandibular del lado izquierdo. Como antecedentes patológicos, se registró el diagnóstico de síndrome mielodisplásico (SMD). Dos años posteriores a ese diagnóstico, el paciente sufrió una fractura vertebral debido a un cuadro de osteoporosis secundaria. Por indicación del hematólogo fue tratado durante 4 años con Ácido Zoledrónico (AZ) por vía endovenosa. No se registraron otras comorbilidades ni hábitos de riesgo.

Dos años antes de la consulta, el paciente relató que le efectuaron extracciones dentarias en el sector posterior mandibular izquierdo, con cicatrización mucosa favorable. Ocho meses después, comenzó a experimentar dolor y sensación de parestesia, lo cual motivó una consulta a otro profesional, quien le practicó curetaje del sector afectado. La sintomatología se incrementó durante siete meses recurriendo a diferentes consultas médico-odontológicas. Finalmente, fue derivado a nuestra institución.

Durante el examen clínico, se observó discreto edema facial del lado izquierdo e intrabucalmente se detectó una úlcera en la región del trígono retromolar izquierdo con exposición de hueso necrótico y supuración. El fragmento de tejido óseo estaba adherido al hueso subyacente sin movilidad a las maniobras exploratorias. Durante la palpación, el paciente presentó intenso dolor. El caso fue compatible con ONMAM estadio III según Ruggiero⁴. La figura 1 muestra la presentación clínica inicial del paciente.

Se solicitaron análisis de laboratorio, los cuales demostraron un incremento en la eritrosedimentación, pancitopenia, marcada plaquetopenia, CTX Beta Crosslap de 0,20 ng y Vitamina D3 de 29 mg/dl. En la ortopantomografía pudo evidenciarse una lesión osteolítica difusa. La Tomografía Axial Computada (TAC) mostró una lesión extensa osteolítica que comprometía el cuerpo mandibular izquierdo y dos figuras radiopacas, aisladas del tejido óseo circundante compatible con fragmentos de tejido óseo necrótico en estrecho contacto con el conducto dentario inferior. (Figura 1 A, B y C).

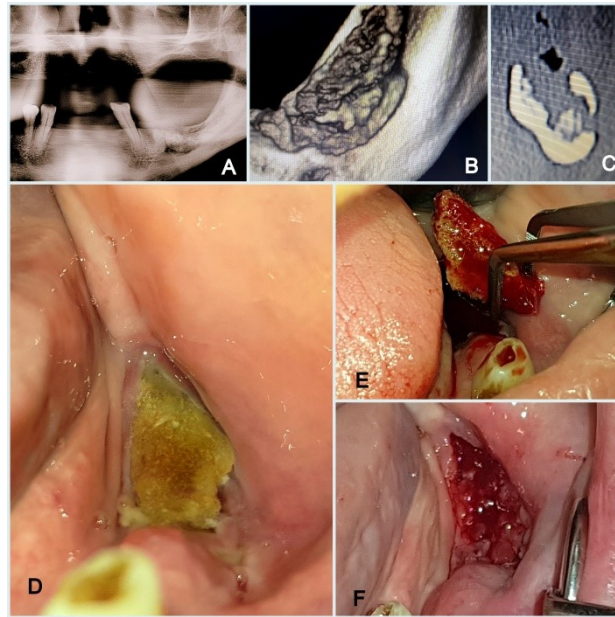


Figura N°1.

- A) Radiografía panorámica donde pudo observarse una lesión osteolítica difusa.
- B) TAC – reconstrucción tridimensional compatible con una lesión extensa osteolítica que comprometía el cuerpo mandibular izquierdo.
- C) TAC donde se pudieron evidenciar fragmentos de tejido óseo necrótico aislados del hueso circundante en estrecho contacto con el conducto dentario inferior.
- D) Exposición de hueso necrótico y supuración en la región del triángulo retromolar izquierdo.
- E) Secuestrectomía atraumática y desbridamiento óseo superficial, sin realizar colgajo mucoperiostico.
- F) Lecho quirúrgico post secuestrectomía y desbridamiento del tejido óseo necrótico expuesto.

Previo interconsulta con hematólogo e infectólogo, se prescribió antibioticoterapia empírica con Amoxicilina 875 mg, Ácido Clavulánico 125 mg un comprimido cada 12 horas durante un mes. Debido a la contraindicación médica de realizar tratamientos quirúrgicos asociado a su trombocitopenia, se implementó un tratamiento con lavajes e irrigaciones locales a base de clorhexidina al 0,12%, yodopovidona y solución fisiológica. Las irrigaciones fueron realizadas por profesionales calibrados tres veces por semana, durante dos meses, logrando reducción del dolor y movilización del fragmento óseo. Luego de 2 meses de haberse implementado esta terapéutica, previa anestesia local, se procedió a realizar la secuestrectomía atraumática y desbridamiento óseo superficial, sin realizar colgajo mucoperiostico (Figura 1 E-F). A la semana se evidenció una respuesta favorable con cierre epitelial de la zona ulcerada. El paciente cumplió rigurosamente con los controles mostrando normalidad del sitio afectado.

Un año y dos meses después, el paciente concurrió nuevamente con sintomatología dolorosa, observándose una mínima exposición ósea en el mismo sector que el evento anterior. Se repitieron los primeros procedimientos terapéuticos previamente descritos. En la valoración de los estudios imagenológicos actualizados, se evidenció un sequestro óseo aislado del resto del tejido cortical sano. Al cabo de dos semanas de tratamiento, se pudo notar una exposición aún mayor con un fragmento óseo de 1 x 1, 5 cm, el cual fue retirado en un procedimiento mínimamente invasivo (Figura 2). El paciente evolucionó favorablemente observándose una cicatrización mucosa y disminución de la exposición. Al mes de control, se evidenció restitución ad-integrum del área afectada. Actualmente se encuentra en controles estrictos, sin evidenciarse recurrencia de la enfermedad. La figura 3 muestra el estado actual.

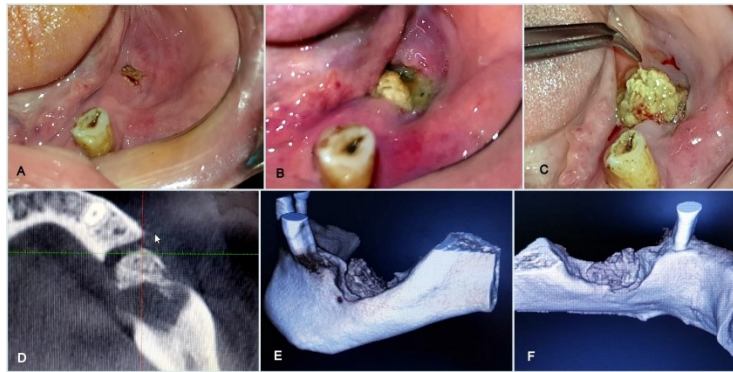


Figura 2.

- A) Un año y dos meses posterior a la primera intervención se observó una mínima exposición ósea en el mismo sector del evento anterior.
- B) Exposición de un fragmento óseo necrótico de 1 x 1, 5 cm, el cual fue retirado en un procedimiento mínimamente invasivo.
- C) Secuestrectomía mínimamente invasiva y desbridamiento del tejido óseo necrótico.
- D) En la TAC se evidenció un sequestro óseo aislado del resto del tejido cortical sano.
- E) Reconstrucción tridimensional de la Tomografía Axial Computada donde se observó el sequestro óseo aislado del tejido cortical sano.
- F) Reconstrucción tridimensional de la TAC desde otra perspectiva donde se observa el sector afectado por ONMAM.

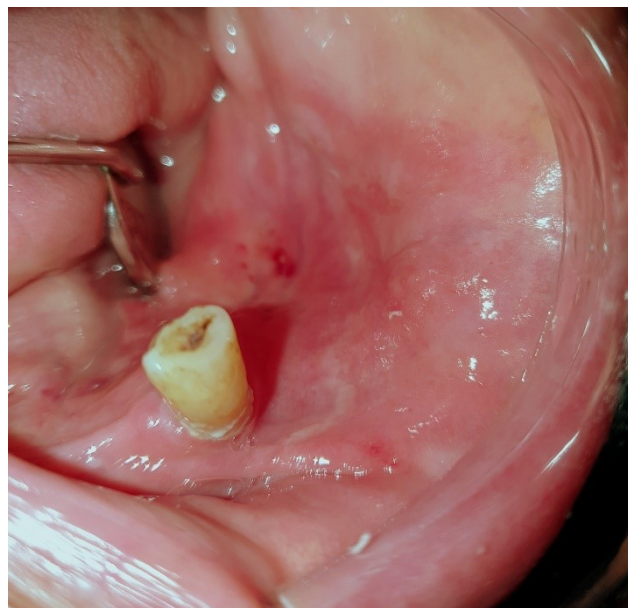


Figura 3. Estado actual. Sobre el reborde edéntulo previamente afectado por ONMAM, en la actualidad se observa normalidad de la superficie mucosa con un discreto eritema, posiblemente asociado a trauma masticatorio y alimenticio

Discusión

Los bifosfonatos son un tipo de drogas antirresortivas utilizadas en el manejo de enfermedades óseas como osteoporosis, metástasis óseas, mieloma múltiple, etc. Además, han sido útiles para prevenir fracturas en pacientes con tendencia a una excesiva reabsorción ósea¹¹. El mecanismo de acción de estos fármacos está ligado principalmente a inhibir la resorción y recambio óseo, a través de la inducción apoptótica y supresión de la supervivencia osteoclastica⁶.

El caso presentado en este estudio evidencia el desarrollo de ONMAM en el contexto clínico de un SMD en un hombre septuagenario y con diagnóstico de osteoporosis secundaria. La fisiopatogenia de los SMD se relaciona con un fenotipo de células progenitoras mesenquimáticas alterado por inestabilidad genética en el nicho óseo-hematopoyético, causando como resultado una perturbación en la diferenciación celular y reducción de células sanguíneas finales. La modificación en la diferenciación osteoblástica desequilibra la homeostasis ósea

predisponiendo a un ecosistema osteoclastico, y en consecuencia, a mayor riesgo de osteoporosis⁹.

Existen diferentes aspectos que condicionan el desarrollo de ONMAM. En relación a las comorbilidades, en una reciente revisión sistemática se determinó que los cuadros oncológicos de mayor asociación con ONMAM son mieloma múltiple, cáncer de mama, próstata y renal. Los SMD se encontraron en el penúltimo lugar entre veinticinco localizaciones-entidades oncológicas. Asimismo, la osteoporosis se ubica en el primer lugar de patologías no oncológicas asociadas con ONMAM¹². La droga antirresortiva y vía de administración son otros parámetros de relevancia que aumentan el riesgo de ONMAM. El AZ es el bifosfonato más asociado a esta entidad, con una frecuencia de hasta un 75%¹². Además cuando el agente antirresortivo se administra por vía parenteral, la droga se acumula en el hueso 142.8 veces más rápido que cuando se indica por vía oral y su efecto residual en el tejido óseo es mayor¹⁴. En el presente caso reportado, el paciente presentaba la mayoría de los factores de riesgo de mayor potencia, anteriormente mencionados para el desarrollo de ONMAM. La extracción dentaria (48.1%) se configura como

la causa local de mayor frecuencia en el desarrollo de ONMAM seguido por enfermedad periodontal y la exposición ósea espontánea¹³. Un meticuloso análisis de los factores de riesgo de esta entidad debe ser realizado antes de realizar maniobras invasivas odontológicas, y de esa forma permitiría, prevenir efectos no deseados de la terapia antirresortiva.

En pacientes de alto riesgo y con alteraciones hemostáticas como el caso aquí presentado, las intervenciones conservadoras como irrigaciones locales, desbridamientos y secuestrectomías atraumáticas (bajo antibiocioterapia y colutorio antiséptico) fueron exitosas. El tratamiento de ONMAM puede hacerse a través de procedimientos conservadores o procedimientos quirúrgicos invasivos. No existe una regla definida para cuando emplear cada uno de ellos, pero la elección del mismo depende de factores relacionados con el estado sistémico del paciente, con el daño local de estructuras anatómicas importantes, y con la adherencia del paciente al tratamiento. Para algunos autores, el tratamiento conservador es la terapéutica más sencilla que resulta en la remoción del secuestro óseo sin realizar colgajo mucoperiosteico del hueso adyacente. El mismo tiene menos estrés para el paciente y para algunos estudios, baja tasa de recurrencia. Esto puede deberse a que los márgenes del hueso necrótico pueden encontrarse bien delimitados en relación al tejido óseo sano¹⁵.

Conclusión

El caso aquí reportado refleja que pacientes con SMD pueden desarrollar cuadros clínicos bucales de gran morbilidad como ONMAM, que condicionan la calidad de vida, pudiendo agravar la patología de base. En pacientes con ONMAM, la anamnesis debe ser muy rigurosa para identificar las posibles comorbilidades asociadas a esta entidad, como en este caso el desarrollo de osteoporosis secundaria a SMD. Para alcanzar el éxito en el diagnóstico y en consecuencia, en el tratamiento de estos pacientes, es indispensable un manejo clínico médico-odontológico interdisciplinario.

Conflictos de intereses:

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Limitaciones de responsabilidad:

Todos los autores han contribuido en la presentación del trabajo, reúnen las condiciones de autoría y han aprobado la versión final del mismo.

Fuentes de financiamiento:

Los autores declaran no tener fuentes de financiamiento externas para la realización de este trabajo.

Originalidad del trabajo:

Los autores declaran que el trabajo es original, no ha sido previamente publicado ni está en proceso de revisión por ninguna otra revista.

Cesión de derechos:

Los autores declaran que se ceden los derechos de autor a la Universidad Nacional de Córdoba para publicar en la Revista de la Facultad de Ciencias Médicas de Córdoba y para la traducción al inglés del manuscrito por parte de la RFCM.

Bibliografía

1. Aghaloo TL, Kang B, Sung EC, et al. Periodontal Disease and Bisphosphonates Induce Osteonecrosis of the Jaws in the Rat. *J*

Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res. 2011;26(8):1871-1882. doi:10.1002/jbmr.379

2. Fleisher KE, Welch G, Kottal S, Craig RG, Saxena D, Glickman RS. Predicting risk for bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: CTX versus radiographic markers. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2010;110(4):509-516. doi:10.1016/j.tripleo.2010.04.023

3. Marx RE. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. *J Oral Maxillofac Surg Off J Am Assoc Oral Maxillofac Surg.* 2003;61(9):1115-1117. doi:10.1016/s0278-2391(03)00720-1

4. Ruggiero SL, Dodson TB, Fantasia J, et al. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw--2014 update. *J Oral Maxillofac Surg Off J Am Assoc Oral Maxillofac Surg.* 2014;72(10):1938-1956. doi:10.1016/j.joms.2014.04.031

5. Badros A, Weikel D, Salama A, et al. Osteonecrosis of the jaw in multiple myeloma patients: clinical features and risk factors. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2006;24(6):945-952. doi:10.1200/JCO.2005.04.2465

6. Kuroshima S, Sasaki M, Sawase T. Medication-related osteonecrosis of the jaw: A literature review. *J Oral Biosci.* 2019;61(2):99-104. doi:10.1016/j.job.2019.03.005

7. Adès L, Itzykson R, Fenaux P. Myelodysplastic syndromes. *The Lancet.* 2014;383(9936):2239-2252. doi:10.1016/S0140-6736(13)61901-7

8. Datzmann T, Trautmann F, Tesch F, et al. Associations of myeloid hematological diseases of the elderly with osteoporosis: A longitudinal analysis of routine health care data. *Leuk Res.* 2018;69:81-86. doi:10.1016/j.leukres.2018.04.010

9. Bulycheva E, Rauner M, Medyouf H, et al. Myelodysplasia is in the niche: novel concepts and emerging therapies. *Leukemia.* 2015;29(2):259-268. doi:10.1038/leu.2014.325

10. Deschler B, Lübbert M. Acute myeloid leukemia: Epidemiology and etiology. *Cancer.* 2006;107(9):2099-2107. doi:10.1002/cncr.22233

11. Canalis E, Giustina A, Bilezikian JP. Mechanisms of anabolic therapies for osteoporosis. *N Engl J Med.* 2007;357(9):905-916. doi:10.1056/NEJMra067395

12. McGowan K, McGowan T, Ivanovski S. Risk factors for medication-related osteonecrosis of the jaws: A systematic review. *Oral Dis.* 2018;24(4):527-536. doi:10.1111/odi.12708

13. Shibahara T. Antiresorptive Agent-Related Osteonecrosis of the Jaw (ARONJ): A Twist of Fate in the Bone. *Tohoku J Exp Med.* 2019;247(2):75-86. doi:10.1620/tjem.247.75

14. Marx RE. A decade of bisphosphonate bone complications: what it has taught us about bone physiology. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 2014;29(2):e247-258. doi:10.11607/jomi.te61

15. Patel V, McLeod NMH, Rogers SN, Brennan PA. Bisphosphonate osteonecrosis of the jaw--a literature review of UK policies versus international policies on bisphosphonates, risk factors and prevention. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2011;49(4):251-257. doi:10.1016/j.bjoms.2010.05.007