

Criterios odontológicos en pacientes con medicación antirresortiva y/o antiangiogénica: revisión narrativa

AUTORES:

Piemonte E⁽¹⁾

Gilligan G⁽²⁾

Panico R⁽³⁾

RESUMEN

La osteonecrosis de los maxilares asociada a medicamentos es un efecto adverso atribuible a la administración de drogas antirresortivas y antiangiogénicas, eventualmente severa, caracterizada por la necrosis y exposición posterior del hueso en la región maxilofacial, a pesar de la falta de antecedentes de tratamiento de radiación en cabeza o cuello. Disparada generalmente por un procedimiento odontológico invasivo, una infección dental preexistente o un traumatismo de la mucosa por prótesis desadaptadas, y puede generar graves secuelas bucales. Por ello, el odontólogo es responsable de la prevención y tratamiento de la osteonecrosis de los maxilares asociados a medicamentos. Esta enfermedad está condicionada por factores sistémicos y locales, y el odontólogo debe reconocerlos para estimar el riesgo del paciente. Los criterios para la indicación y realización de los procedimientos odontológicos deben ser adaptados de acuerdo con el riesgo del paciente. El objetivo de esta revisión narrativa es aclarar algunos de los interrogantes más frecuentes sobre

el rol del odontólogo en osteonecrosis de los maxilares asociados a medicamentos, a la luz de las investigaciones más recientes.

Palabras clave: osteonecrosis de los maxilares asociada a medicamentos; efectos adversos; prevención.

ABSTRACT

Medication-related osteonecrosis of the jaws is an adverse effect attributable to the administration of antiresortive and antiangiogenic drugs, eventually severe, characterized by necrosis and subsequent exposure of the bone in the maxillofacial region, despite the lack of a history of radiation treatment on head or neck. It is generally triggered by an invasive dental procedure, a pre-existing dental infection or mucosal trauma due to ill-fitting dentures, and it can produce serious oral sequelae. Therefore, the dentist is responsible for the prevention and treatment of medication-related osteonecrosis of the jaws. This disease is conditioned by systemic and local factors, and the dentist should recognize them to assess the patient's risk. The criteria for the

1) Profesor Adjunto, Cátedra de Estomatología "A", Facultad de Odontología, Universidad Nacional de Córdoba (Argentina).

2) Profesor Asistente, Cátedra de Estomatología "A", Facultad de Odontología, Universidad Nacional de Córdoba (Argentina).

3) Profesor Titular, Cátedra de Estomatología "A", Facultad de Odontología, Universidad Nacional de Córdoba (Argentina).

Contacto con el autor responsable: Eduardo David Piemonte - eduardo.piemonte@unc.edu.ar

Fuentes de financiamiento: No hubo fuentes de financiamiento

indication and performance of dental procedures should be adapted according to the patient's risk. The aim of this narrative review is to clarify some of the most frequent questions about the role of the dentist in medication-related osteonecrosis of the jaws in light of the most recent research.

Keywords: medication-related osteonecrosis of the jaw; adverse effects; prevention.

INTRODUCCIÓN

En 2003 diversos autores realizaron reportes científicos describiendo la aparición de osteonecrosis maxilar asociada a medicamentos (ONMAM), en pacientes sin radioterapia, bajo tratamiento con bifosfonatos (BF) y con importantes comorbilidades ⁽¹⁻³⁾. Desde entonces, la incidencia de ONMAM aumentó, y se describieron asociaciones de esta enfermedad con otras drogas, fundamentalmente medicamentos antirresortivos y antiangiogénicos (MAA) ^(4,5).

Si bien ONMAM es poco frecuente, las graves secuelas bucales y su desencadenamiento luego de procedimientos odontológicos han generado interrogantes entre los odontólogos, fundamentalmente centrados en la prevención y en la conducta clínica en pacientes con ONMAM, o que reciben o van a recibir MAA. Por ello, el objetivo de esta revisión narrativa es aclarar algunos de los interrogantes más frecuentes que se plantean sobre ONMAM, a la luz de las investigaciones más recientes.

Desarrollo

¿Qué es la osteonecrosis de los maxilares asociada a medicamentos?

La osteonecrosis de los maxilares asociada a medicamentos es un efecto no deseado atribuible a la administración de MAA, eventualmente severo, que se caracteriza por la necrosis y posterior exposición del hueso en la región maxilofacial, a pesar de la falta de antecedentes de tratamiento de radiación en cabeza o cuello.

¿Cuál es la causa de la ONMAM?

La ONMAM es una enfermedad multifactorial. La administración de MAA es su causa predisponente principal, junto

a otras comorbilidades, y la infección del hueso por causas generalmente odontológicas actúa habitualmente como causa desencadenante ⁽⁶⁾.

Los MAA asociados a ONMAM de uso más frecuente son los bifosfonatos y el denosumab, siendo este último un anticuerpo monoclonal. Los bifosfonatos son los primeros en haber sido relacionado con ONMAM, y su potencia relativa varía entre 1 a 10.000, de acuerdo con su composición química. La potencia relativa se relaciona con mayor efecto terapéutico, y con mayor riesgo de ONMAM ⁽⁷⁾. Las drogas antiangiogénicas son un grupo heterogéneo que suman su efecto a las drogas antirresortivas, aunque por sí mismos pueden generar ONMAM ⁽⁸⁾. Otras drogas no antirresortivas ni antiangiogénicas pueden también vincularse a ONMAM, pero en mucha menor frecuencia ⁽⁹⁾ (Tabla 1).

Los procedimientos odontológicos invasivos, fundamentalmente exodoncias, son los factores locales más frecuentemente asociadas a ONMAM. Sin embargo, ONMAM puede producirse por procesos infecciosos que luego derivan en exodoncia. Es decir, a veces una ONMAM no diagnosticada es la causa de la exodoncia ⁽¹⁰⁾. Otras causas locales son frecuentes, como las úlceras por prótesis desadaptadas, la enfermedad periodontal, las periimplantitis, cirugías de implantes o regeneración ósea. Algunos casos son de aparición espontánea, sin causa odontológica evidente. También se han relacionado factores anatómicos (torus mandibular, exostosis, cresta ósea en filo de cuchillo y cresta milohioidea) y otras afecciones orales (fuerza de mordida excesiva, mala higiene bucal y xerostomía) ^(7,11,12) (Tabla 2).

¿Qué efectos producen los MAA en el hueso?

Los medicamentos antirresortivos inhiben la actividad de los osteoclastos y la resorción ósea. Así evitan disminución de la densidad ósea, previniendo fracturas en pacientes con osteoporosis y dificultando el crecimiento de metástasis intraóseas. Al evitar el normal proceso de remodelación ósea, los espacios medulares lentamente se van calcificando por completo, con disminución del calibre vascular y de irrigación sanguínea. El hueso se torna esclerótico y deficientemente irrigado, sin mecanismos de respuesta frente a infecciones ⁽¹¹⁾. Los BF también alteran la capacidad de proliferación de los queratinocitos, lo que favorece la presencia de úlceras asociadas a prótesis y dificulta el cierre de las úlceras con exposición ósea ⁽¹³⁾.

TABLA 1: Medicación asociada a osteonecrosis de los maxilares

TABLA 1: Medicación asociada a osteonecrosis de los maxilares			
VÍA DE ADMINISTRACIÓN		INDICACIONES	
DROGAS ANTIRESORPTIVAS			
Etidronato	Oral	Osteopenia Osteoporosis Osteoporosis inducida por esteroides Enfermedad de Paget Osteogénesis imperfecta	
Clodronato	Oral		
Tiludronato	Oral		
Alendronato	Oral		
Risedronato	Oral		
Ibandronato	Oral/Intravenoso	Osteoporosis Enfermedad de Paget Mieloma múltiple Hipercalcemia maligna asociada a tumores Metástasis óseas (mama, próstata, pulmón, ...)	
Pamidronato	Intravenoso		
Zoledronato	Intravenoso		
Denosumab	Subcutáneo		
DROGAS ANTIANGIÓGENICAS			
Sunitinib	Oral	Metástasis de cánceres de colon, riñón, pulmón, mama Cánceres de ovario, gastrointestinales, mama, páncreas Leucemia Glioblastoma Degeneración macular asociada a edad Inmunosupresión para trasplante de órganos	
Imatinib	Oral		
Sorafenib	Oral		
Regorafenib	Oral		
Axitinib	Oral		
Pazopanib	Oral		
Cabozantinib	Oral		
Dasatinib	Oral		
Bevacizumab	Intravenoso		
Adalimumab	Subcutáneo		
Infliximab	Intravenoso		
Rituximab	Intravenoso		
Romozosumab	Subcutáneo		
Aflibercept	Intravenoso		
Everolimus	Oral		
Temsirolimus	Intravenoso		
DROGAS NO ANTIRESORPTIVAS Y NO ANTIANGIÓGENICAS			
Metotrexato	Oral/Intramuscular		Artritis reumatoidea, quimioterapia
Radium	Intravenoso	Cáncer de próstata, metástasis	
Raloxifeno	Oral	Osteoporosis	
<p><i>Las drogas antiangiogénicas tienen indicaciones específicas, pero se presentan agrupadas con el objetivo de mostrar la gravedad del grupo de enfermedades</i></p>			

Los medicamentos antiangiogénicos se utilizan para disminuir el crecimiento de vasos sanguíneos que irrigan a un tumor maligno, previniendo su crecimiento y sus metástasis. Este efecto antiangiogénico se agrega al de los BF, agravando la carencia de irrigación de las estructuras óseas ⁽¹⁴⁾.

¿Por qué los MAA no afectan a todos los huesos del paciente?

Los MAA pueden dañar otros huesos del organismo, como los del canal auditivo ⁽¹⁵⁾, y como la cabeza del fémur, en la cual predispone a fractura atípicas ⁽¹⁶⁾. En ambos casos existe por lo tanto el factor predisponente, pero no suele existir una infección desencadenante. Sin embargo, la incidencia es muy baja comparada con los maxilares. Las posibles explicaciones asientan en aspectos anatómicos, histológicos y funcionales de los maxilares. El hueso alveolar tiene una tasa de remodelación hasta 10 veces mayor a otros huesos, y como los BF se depositan fundamentalmente en áreas de remodelación ósea, este hueso alveolar sufre mayor efecto que otros ⁽¹⁷⁾. La circulación sanguínea en los maxilares es terminal, normalmente limitada. Una reducción de la irrigación sanguínea por MAA no puede ser suplida por otras vías de irrigación. Por otra parte, los maxilares son huesos que están muy próximos a posibles fuentes de infección, a su vez muy frecuentes (Tabla 2). En amplios sectores, los maxilares solo se separan del exterior por una cobertura relativamente delgada de encía masticatoria. Además, los procesos infecciosos periapicales, periodontales y periimplantarios están en íntimo contacto con el tejido óseo, y más aún las extracciones dentarias u otros procedimientos quirúrgicos ^(11,18).

¿Por qué los MAA no afectan a todos los pacientes?

La ONMAM es un proceso multifactorial. Es necesario no solo el tratamiento con MAA (factor predisponente) sino también una fuente de infección (factor desencadenante). Consecuentemente, un buen estado de salud bucal es un factor preventivo de ONMAM.

La ONMAM tiene diferente incidencia según tipo de medicación, vía de administración, y duración del tratamiento ⁽¹⁹⁾. Los BF de alta potencia (zoledronato o ácido zoledrónico, pamidronato, ibandronato) y el denosumab generan mayor riesgo de ONMAM, ya que se administran por vía

intravenosa o subcutánea, aumentando biodisponibilidad y efecto. A mayor tiempo de tratamiento, mayor riesgo de ONMAM en correlación al tipo de medicación ⁽²⁰⁾. Los BF menos potentes administrados por vía oral generan riesgo a partir de tres o cuatro años de tratamiento, mientras que los más potentes generan riesgo a partir de los primeros seis meses de tratamiento ⁽²¹⁾.

La mayoría de los pacientes que reúnen los dos factores principales (MAA predisponente e infección odontogénica desencadenante) no desarrollan ONMAM, lo que sugiere que otros factores interactúan para su desarrollo. Comorbilidades como diabetes, tratamiento con corticoides u otros inmunosupresores y hábito de fumar aumentan el riesgo de ONMAM ⁽⁷⁾. Estas comorbilidades deben ser minuciosamente indagadas durante la anamnesis, ya que son útiles para evaluar el riesgo de ONMAM (Tabla 2).

¿Cómo se manifiesta clínicamente la ONMAM?

La ONMAM es una enfermedad que presenta síntomas y signos diferentes según el grado de avance de la enfermedad. Afecta más frecuentemente al maxilar inferior, a veces multicéntricamente. Los hallazgos clínicos más característicos son las fistulas y las úlceras con exposición ósea en mucosa masticatoria, de dos meses o más de evolución ⁽²²⁾. Las fistulas, a veces múltiples, permiten acceder a la superficie ósea por sondaje. En estadios iniciales estas lesiones no siempre se acompañan de sintomatología intensa, como dolor e inflamación (Figura 1). En estadios más severos, pueden aumentar la exposición ósea, la inflamación, el dolor y la supuración. En casos muy severos se afectan áreas basales del maxilar inferior, o seno maxilar y fosas nasales en el maxilar superior, con sus consecuentes fistulas cutáneas o comunicaciones oro-antrales u oro-nasales (Figura 2). Estas diferentes manifestaciones permiten, junto con los hallazgos radiográficos, clasificar o estadiar ONMAM, tal como se presenta en la Tabla 3 ^(12,23).

No toda exposición ósea es ONMAM. Después de exodoncias puede haber exposición de fragmentos óseos de crestas alveolares, que en pocas semanas son expulsadas. Otras enfermedades severas pueden generar úlceras en mucosa bucal con exposición ósea, como los carcinomas de células escamosas, patologías linfoproliferativas, y micosis profundas.

TABLA 2: FACTORES LOCALES Y SISTÉMICOS DE ONMAM

FACTORES SISTÉMICOS	FACTORES LOCALES
Medicación antirresortiva	Procedimientos odontológicos <i>Extracción dentaria</i> <i>Colocación de implantes</i> <i>Cirugía periodontal</i> <i>Endodoncia y cirugía endodóntica</i> <i>Cirugía de regeneración ósea</i> <i>Toma de impresiones</i>
Medicación antiangiogénica	
Comorbilidades <i>Diabetes</i> <i>Enfermedad cardiovascular</i> <i>Tabaquismo</i> <i>Transplante de médula</i> <i>Anemia</i> <i>Artritis reumatoidea</i>	
Co-tratamientos <i>Quimioterapia</i> <i>Corticoides</i> <i>Radioterapia</i> <i>Inmunosupresores</i>	Infecciones <i>Enfermedad periodontal</i> <i>Úlceras por prótesis</i> <i>Periimplantitis</i> <i>Abscesos periapicales</i> <i>Caries</i> <i>Mala higiene bucal</i>
	Factores anatómicos <i>Torus mandibulares y palatino</i> <i>Crestas óseas delgadas</i> <i>Línea milohioidea prominente</i> <i>Exostosis</i>
	Otros <i>Xerostomía</i>

Siendo la ONMAM un efecto adverso y con eventuales daños severos en los maxilares, ¿por qué se prescriben MAA?

Los pacientes reciben MAA por patologías sistémicas muy severas, como diversos tumores malignos o sus metástasis, leucemias, enfermedades autoinmunes, y osteoporosis⁽⁹⁾. Estas drogas previenen fracturas severas de huesos en pacientes con osteoporosis, y evitan el crecimiento de los tumores malignos intraóseos⁽²⁴⁾, siendo sus beneficios muy superiores a sus riesgos. Dependiendo del tipo de medicación y de la patología de base, la ONMAM como efecto adverso puede ser rara, infrecuente, frecuente o muy frecuente⁽²⁵⁾ (Tabla 4). Los pacientes tratados por osteoporosis tienen un riesgo de ONMAM que varía entre 0,01 a poco más del 1%, mientras que no administrarlos afectaría a más del 30% de dichos pacientes. Los pacientes con patología oncológica tienen una incidencia de

ONMAM de más del 1%, llegando a ser más del 10% en pacientes con mieloma múltiple^(26,27). No recibir MAA implicaría un desenlace fatal en casi la totalidad de estos pacientes. Queda claro que esta medicación es sumamente valiosa y efectiva para los pacientes cuando es correctamente prescrita.

¿Se puede predecir quiénes tienen más riesgos de desarrollar ONMAM?

Dado que la incidencia de ONMAM varía entre 0,01 a 10%, uno de los desafíos es poder predecir qué paciente va a desarrollarla. Diversos biomarcadores en pacientes con ONMAM, entre ellos beta *crosslaps*, vitamina D, osteocalcina, cociente RANK/RANKL, y varios genes, no mostraron resultados positivos en sus capacidades para predecir ONMAM⁽²⁸⁻³¹⁾.

Algo más confiable para predecir ONMAM son los cam-

TABLA 3: ESTADIOS Y MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y RADIOGRÁFICAS DE ONMAM

ESTADIO	MANIFESTACIONES CLÍNICAS	HALLAZGOS RADIOGRÁFICOS
En riesgo	Antecedente de medicación antirresortiva o antiangiogénica, sin síntomas o signos clínicos y/o radiográficos.	
Estadio 0	Sin exposición ósea, puede haber bolsa periodontal profunda, movilidad dentaria, úlcera de la mucosa oral, hinchazón, formación de abscesos, trismus, hipoestesia o entumecimiento del labio inferior (síntoma de Vincent), dolor no odontogénico.	Cambios radio-opacos: aumento de densidad ósea, esclerosis focal o difusa, engrosamiento de corticales alveolares y de conducto dentario inferior, persistencia de cortical alveolar posexodoncia.
Estadio 1	Exposición ósea asintomática sin signos de infección, o fístula en la que se palpa el hueso con una sonda.	Cambios radiolúcidos: persistencia de alvéolos posextracción, osteólisis, ensanchamiento de ligamento periodontal, disminución de diámetro de canales neurovasculares.
Estadio 2	Exposición ósea o fístula en la que se palpa el hueso con una sonda, asociadas con dolor, intenso eritema y/o supuración.	
Estadio 3	Manifestaciones de estadio 2 y daño más allá de hueso alveolar y mucosa bucal afectando borde inferior y rama en la mandíbula, seno maxilar y cigoma en el maxilar. Puede haber fractura patológica, fístula extraoral, comunicación oro-sinusal, oro-nasal, u osteólisis que se extiende hasta el borde inferior de la mandíbula o al piso sinusal.	Osteosclerosis u osteólisis más allá del hueso alveolar, fractura patológica mandibular, y osteólisis hasta el piso del seno maxilar

Modificado de: Ruggiero SL, Dodson TB, Fantasia J, Goodday R, Aghaloo T, Mehrotra B, O’Ryan F; American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw--2014 update. J Oral Maxillofac Surg. 2014 Oct;72(10):1938-56. doi: 10.1016/j.joms.2014.04.031.

TABLA 4: CATEGORÍA DE EFECTO ADVERSO SEGÚN FRECUENCIA DE ONMAM

TIPO DE MEDICACIÓN	PATOLOGÍA DE BASE	FRECUENCIA	CATEGORÍA
Denosumab o Bifosfonatos intravenosos	Mieloma múltiple	>10%	Muy frecuente
Denosumab o Bifosfonatos intravenosos	Metástasis	1% - 10%	Frecuente
Bifosfonatos intravenosos u orales	Osteoporosis	0,1% - 1%	Infrecuente
Bifosfonatos vía oral	Osteoporosis	0,01% - 0,1%	Raro
---		<0,01%	Muy raro

bios radiográficos (figura 3) más específicos de ONMAM, como aumento evidente de la densidad ósea, representativo de osteoesclerosis, y persistencia de las corticales alveolares meses o años posexodoncia⁽³²⁾. Estos cambios deben ser minuciosamente revisados en ortopantomografías o tomografías computadas *cone beam*. El riesgo de ONMAM se evalúa también por el tipo y el tiempo de medicación recibida, y por la enfermedad de

base y comorbilidades. Si el paciente ha recibido BF por vía oral durante menos de tres años, y no tiene comorbilidades, el riesgo es bajo. Si ha recibido BF por vía intravenosa, o denosumab, o tiene comorbilidades, o el motivo de la MAA es por cáncer, aunque sea por menos de tres años, el riesgo es alto ⁽²¹⁾. Este criterio es hasta ahora el más eficiente, pero cada caso debe analizarse minuciosamente de manera individualizada (Figura 4).

¿Puede el odontólogo general realizar el tratamiento de ONMAM?

EL tratamiento de ONMAM es un procedimiento complejo que requiere de una capacitación específica⁽³³⁾. El odontólogo que detecta la ONMAM debiera iniciar antibiotico-terapia (amoxicilina o ampicilina más ácido clavulánico o sulbactam, o clindamicina), hasta que se realice interconsulta con un infectólogo, debido a que el paciente puede necesitar antibiotico-terapia durante varios meses o años⁽³⁴⁾. También es imprescindible iniciar terapia periodontal básica, con enseñanza de técnicas de higiene, tar-trectomía supragingival y control químico de biofilm mediante clorhexidina 0,12%.

¿En qué consiste el tratamiento definitivo de la ONMAM?

El tratamiento de ONMAM es eliminar el hueso necrótico y promover la reparación de los tejidos blandos, mediante dos tipos de procedimientos, uno conservador y otro quirúrgico. Estos no son conceptos opuestos, sino complementarios, debiendo siempre iniciar con un tratamiento conservador hasta generar las condiciones para un eventual tratamiento quirúrgico. La indicación del tratamiento quirúrgico depende del estado sistémico del paciente, el volumen de hueso afectado y la afectación de reparos anatómicos importantes^(35,36).

El tratamiento conservador consiste en controlar la infección del hueso hasta que el organismo forme un secuestro óseo y lo expulse espontáneamente, o sea retirado de manera atraumática. Para ello, se debe implementar antibiotico-terapia prolongada en acuerdo con el infectólogo, lavajes de la superficie del secuestro con sustancias anti-sépticas y eliminación de focos infecciosos bucales mediante terapia periodontal básica y procedimientos no invasivos. Si fuera posible, suspensión temporal de BF para eliminar su efecto nocivo en la reparación epitelial⁽³⁷⁾.

La simple extirpación quirúrgica del hueso necrótico no permite obtener altas tasas de curación. Durante la cirugía es preciso identificar con claridad el límite de hueso necrótico con el hueso sano. Para ello, se puede utilizar el criterio tradicional de observar sangrado óseo a medida que se lo va eliminando con ultrasonido quirúrgico y buena irrigación⁽³⁸⁾. O se puede recurrir a procedimientos algo

más complejos, como delimitación de hueso sano y necrótico guiada por fluorescencia del hueso, con esterilización del hueso mediante láser o terapia fotodinámica^(39,40). El cierre del tejido blando debe ser completo, evitando que quede hueso expuesto, preferentemente con plasma rico en plaquetas o en fibrina⁽⁴¹⁾. En los casos más graves, con comunicaciones buconasales o bucosinusales, o fractura de la basal del maxilar inferior, el paciente debe ser tratado por un equipo de cirugía de cabeza y cuello, para realizar injertos óseos y/o cutáneos complejos.

Como coadyuvantes del tratamiento, sea o no quirúrgico, el uso combinado de pentoxifilina y tocoferol y el láser de baja potencia han demostrado su potencial utilidad, aunque todavía no existen protocolos definidos para su implementación predecible⁽⁴²⁾.

En un paciente con ONMAM, ¿qué tratamiento odontológico puedo o debo hacer?

El paciente con ONMAM requiere de un equipo de tratamiento conformado por el médico prescriptor de los MAA, infectólogo y odontólogos con capacitación especializada en medicina bucal, periodoncia, endodoncia, y cirugía buco maxilofacial. Por ello, no se recomienda que se realice el tratamiento odontológico en un paciente con ONMAM por un odontólogo sin capacitación específica y sin integrar un equipo interdisciplinario⁽³³⁾.

En un paciente que no tiene ni tuvo ONMAM, pero que se le prescribe o se le va a prescribir MAA, ¿cómo debo planificar el tratamiento odontológico?

Para planificar los procedimientos odontológicos en pacientes con riesgo de ONMAM, hay que correlacionar la categoría de riesgo del paciente con el tipo de tratamiento odontológico a realizar.

Los pacientes se pueden clasificar en tres categorías en relación con el riesgo de ONMAM. La categoría de riesgo muy alto son los pacientes con cáncer, que suelen presentar múltiples comorbilidades. Por ello, el paciente con cáncer, que va a recibir o ya recibe MAA y no tiene ONMAM, debe ser atendido por profesionales con capacitación específica, o al menos, con tratamiento dirigido por un profesional con capacitación específica. Con riesgo alto se incluyen los pacientes que han recibido MAA por vías diferentes a la vía oral (intravenosa, intramuscular,

subcutánea), pacientes que han recibido bifosfonatos por vía oral durante más de tres años, pacientes que han recibido bifosfonatos por vía oral durante menos de tres años, pero presentan comorbilidades asociadas a ONMAM, y pacientes que presentan alteraciones radiográficas compatibles con ONMAM. Con riesgo bajo se ubican los pacientes sin cáncer en fase de pretratamiento con MAA, y pacientes que reciben bifosfonatos por vía oral durante menos de tres años y que no tienen comorbilidades asociadas a ONMAM ⁽²¹⁾.

El tratamiento odontológico puede categorizarse en *indicado*, cuando previene el riesgo de ONMAM; *posible*, cuando es irrelevante para riesgo de ONMAM; y *contraindicado*, cuando aumenta el riesgo de ONMAM ⁽²¹⁾. En esta categorización también influye si el paciente está o va a estar bajo MAA y si es paciente con cáncer o no (Tabla 5). Bajo cualquier condición, los procedimientos odontológicos destinados a eliminar infecciones están indicados ⁽⁴³⁾; aunque existen consideraciones especiales, ya que tanto los procedimientos quirúrgicos como los no quirúrgicos pueden incrementar el riesgo de ONMAM ⁽⁴⁴⁾.

¿Se pueden o deben hacer procedimientos quirúrgicos en pacientes con MAA?

Antes de iniciar MAA las medidas más importantes son aquellas que previenen o tratan infecciones mediante terapia periodontal, operatoria y endodoncia, además de realizar extracción de piezas dentarias con pronóstico regular o malo a corto o largo plazo. La exodoncia debe ser atraumática, con regularización de crestas óseas, idealmente dos meses antes de iniciar MAA, con un mínimo de 2 a 3 semanas, y bajo profilaxis antibiótica según condición sistémica ⁽²¹⁾.

En pacientes que ya reciben MAA los criterios son similares, aunque con algunas modificaciones. Las exodoncias son menos riesgosas dentro de los tres años de estar recibiendo MAA oral de baja potencia, o dentro de los 8 meses de estar recibiendo MAA de alta potencia ⁽⁴⁵⁾. Si hay necesidad de exodoncia, pero está temporalmente contraindicada, se puede hacer endodoncia definitiva o temporaria hasta poder suspender MAA en acuerdo con el médico prescriptor; pero si hay infección activa, la demora en realizar la exodoncia aumenta el riesgo de ONMAM ⁽¹⁸⁾. En lo posible, hacer una exodoncia por vez, y con anestesia sin vasoconstrictor. La regularización ósea no debe realizarse con instrumental ro-

tatorio, sino con instrumental manual o ultrasonido quirúrgico, procurando el cierre mucoso total con sutura de colgajos de espesor total, libres de tensión mediante incisiones compensadoras ⁽⁴⁶⁾. El uso de plasma rico en fibrina podría mejorar la prevención de ONMAM facilitando el cierre de la mucosa y disminuyendo la exposición ósea ^(47,48). Si el paciente toma BF, es conveniente realizar los procedimientos quirúrgicos luego de suspender temporalmente la medicación. En pacientes que reciben denosumab, los procedimientos invasivos deben realizarse entre 4 semanas después de la última dosis y hasta 6 semanas antes de siguiente dosis. La profilaxis antibiótica debe ser estandarizada para todo procedimiento quirúrgico.

Estos criterios se deben aplicar a otros procedimientos quirúrgicos de tejidos duros o blandos. Los procedimientos regenerativos de hueso no están contraindicados en pacientes que van a recibir MAA, pero debe analizarse su conveniencia en relación con el tiempo de cicatrización que requieren y si mejoran el pronóstico de la pieza dentaria. En pacientes que ya reciben MAA igualmente debe analizarse su conveniencia, pero limitados a pacientes de bajo riesgo, con bifosfonatos por vía oral antes de los tres años de medicación, sin comorbilidades y con excelente control de biofilm.

¿Cómo y cuándo realizar profilaxis antibiótica?

En pacientes que van a recibir MAA la profilaxis antibiótica se realiza acorde al estado sistémico del paciente. En pacientes que ya reciben MAA la profilaxis antibiótica reduce el riesgo de ONMAM cuando se realizan procedimientos invasivos ⁽⁴⁹⁾. Se recomiendan enjuagues con clorhexidina 0,12%, 3 veces por día, desde 7 días antes de la cirugía hasta la epitelización completa de la mucosa y/o encía, además del control mecánico de biofilm. En ausencia de infección activa, indicar antibioticoterapia intramuscular desde el día anterior o vía oral desde 2 días antes de la cirugía, hasta al menos 6 días después, o idealmente hasta epitelización completa. Con infección activa, tratar hasta resolución de síntomas y signos inflamatorios, y si no resuelve considerar posible diagnóstico de ONMAM. Si bien la infección en ONMAM es de características generalmente inespecíficas, los microorganismos presentes en esta infección suelen ser anaerobios. También se ha encontrado una alta frecuencia de *Actinomices*, por lo que los antibióticos a emplear son los de uso para estas especies bacterianas ⁽⁵⁰⁾.

TABLA 5: INDICACIONES DE TRATAMIENTO ODONTOLÓGICO EN PACIENTES CON MAA

Patología de base	ANTES DE INICIAR MAA		DESPUÉS DE INICIAR MAA		
	No cáncer	Cáncer	No cáncer		Cáncer
	Bajo	Muy alto	Bajo	Alto	Muy alto
Terapia periodontal básica	+++	+++	+++	+++	+++
Endodoncia	++	++	++	++	++
Operatoria	+	+	+	+	+
Prótesis removible	+	+	+	+	+
Prótesis fija	¿?	¿?	¿?	¿?	¿?
Ortodoncia	¿?	¿?	¿?	¿?	¿?
Exodoncia sin infección	+	+	+	+	+
Exodoncia con infección	++	++	++	++	++
Injerto óseo	¿?	-	¿?	-	-
Implantes	¿?	-	¿?	-	-
Cirugía periodontal/endodóntica	¿?	-	¿?	-	-
Profilaxis antibiótica	+++	+++	+++	+++	+++

MAA: medicación antirresortiva-antiangiogénica

+: indicado: debe hacerse el tratamiento, pero puede ser reemplazado por otra opción y postergarse según cada caso.

++: indicado: debe hacerse el tratamiento, puede ser reemplazado pero no postergarse según cada caso.

+++ : estrictamente indicado: debe hacerse el tratamiento sin reemplazo ni demoras.

-: contraindicado: no debe realizarse hasta nueva evidencia científica.

¿?: no contraindicado expresamente, analizar conveniencia.

No incide en riesgo de ONMAM. Realizar bajo normas específicas

Disminuye riesgo de ONMAM

Disminuye riesgo de ONMAM u otras complicaciones según cumplimiento de normas específicas

Aumenta riesgo de ONMAM

Modificado de: Di Fede O, Panzarella V, Mauceri R, Fusco V, Bedogni A, Lo Muzio L, SipmoOnj Board, Campisi G. The Dental Management of Patients at Risk of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw: New Paradigm of Primary Prevention. Biomed Res Int. 2018 Sep 16;2018:2684924. doi: 10.1155/2018/2684924. PMID: 30306086; PMCID: PMC6164200.

¿Puedo colocar implantes dentales en pacientes con riesgo de ONMAM?

La MAA puede generar fracaso de los implantes dentales al favorecer la ONMAM, pero no afecta la oseointegración⁽⁵¹⁾. La colocación de implantes dentales antes del tratamiento con MAA no aumenta el riesgo de ONMAM, pero sí los hacen los implantes colocados durante y después del tratamiento con MAA. Sin embargo, en los pacientes con menos de 3 años de uso de bifosfonatos por vía oral el riesgo de ONMAM es muy bajo, y en ausencia de signos clínicos y radiográficos compatibles con ONMAM, la colocación de implantes dentales es posible y exitosa^(18,52). Incluso, antes de iniciar MAA, puede ser recomendable si va a evitar riesgo de ONMAM, como prótesis removibles que puedan traumatizar la mucosa.

En implantes ya colocados, la periimplantitis es un factor de riesgo de ONMAM, por lo que dicha circunstancia debe ser específicamente advertida al paciente antes de colocar los implantes dentales. En pacientes con MAA con periimplantitis, si existen cambios radiográficos sugestivos de ONMAM -o si no hay respuesta rápida al tratamiento-, debe considerarse el diagnóstico de ONMAM⁽⁵³⁾. Una vez colocados los implantes, una rehabilitación protética que evite infección periimplantaria y un seguimiento a mediano y largo plazo son imprescindibles para la prevención y diagnóstico temprano de ONMAM.

Si bien la colocación de implantes no está expresamente contraindicada en todos los pacientes que reciben MAA, según los factores de riesgo detallados en apartados previos, el odontólogo debe considerar meticulosamente la posibilidad de colocar implantes, siempre y cuando el paciente reúna los siguientes requisitos:

- Pacientes que reciben BF por vía oral para osteoporosis u osteopenia, con menos de 3 años de tratamiento (no se recomienda la colocación de implantes en pacientes con más de 3 años de tratamiento con bifosfonatos, ni en pacientes con MAA por cáncer. No existe evidencia clara respecto al plazo de uso de denosumab y el riesgo de ONMAM).
- Pacientes sin comorbilidades ni polimedicación asociada a ONMAM.
- Pacientes sin riesgo de infección local próxima al implante.
- Ausencia de signos radiográficos atribuibles a ONMAM, especialmente en la zona de colocación del implante.

- Consentimiento informado, especificando riesgos a corto y largo plazo.

Si el paciente con MAA requiere procedimientos no invasivos, ¿debo tener algún cuidado específico?

Los procedimientos odontológicos no invasivos están especialmente indicados si sirven para prevenir procesos infecciosos^(21,43). Antes de realizarlos, se recomienda un enjuague antiséptico para reducir carga bacteriana. Debe emplearse anestesia sin vasoconstrictor. Es preferente el aislamiento absoluto con goma dique para evitar lesiones de mucosa, con clamps que no lesionen tejidos gingivales. En tratamientos de endodoncia se recomienda no sobrepasar longitud de trabajo ni sobreobturar. Las prótesis fijas deben tallarse con márgenes supragingivales, para evitar lesiones gingivales y mejorar el control de biofilm. Si fuera necesario tallado infragingival, considerarlo como tratamiento invasivo. La terapia periodontal debe ser minuciosamente realizada cada 4 meses. Los tratamientos de ortodoncia no están específicamente contraindicados, pero es raro que los pacientes con MAA requieran este tipo de tratamiento.

¿Las prótesis removibles requieren cuidados especiales en pacientes tratados con MAA?

Las prótesis removibles desadaptadas, que traumatizan la mucosa bucal, son causa frecuente de ONMAM. Es necesario controlar estabilidad y retención de prótesis removibles cada 4 meses o cuando el paciente perciba dificultades⁽²¹⁾. En rebasados es preferible el uso periódico de acondicionadores blandos. El paciente debe usar prótesis removibles durante el menor tiempo posible, manteniendo una correcta higiene mecánica y química. Durante la toma de impresiones debe evitarse que la cubeta de impresión traumatice tejidos blandos, desestimando el uso de cubetas de impresión con bordes filosos. Al diseñar la prótesis, considerar alivios en crestas óseas afiladas, línea miloidea prominente y exostosis, para evitar traumatización de la mucosa. Si el paciente presenta xerostomía, revisar sus posibles causas e indicar uso de saliva artificial para reducir el roce sobre la mucosa.

¿Puede el odontólogo contraindicar o suspender el tratamiento con MAA?

Desde un punto de vista ético y legal, el odontólogo no tiene la incumbencia para contraindicar o suspender MAA. El odontólogo debe evaluar los factores de riesgo locales

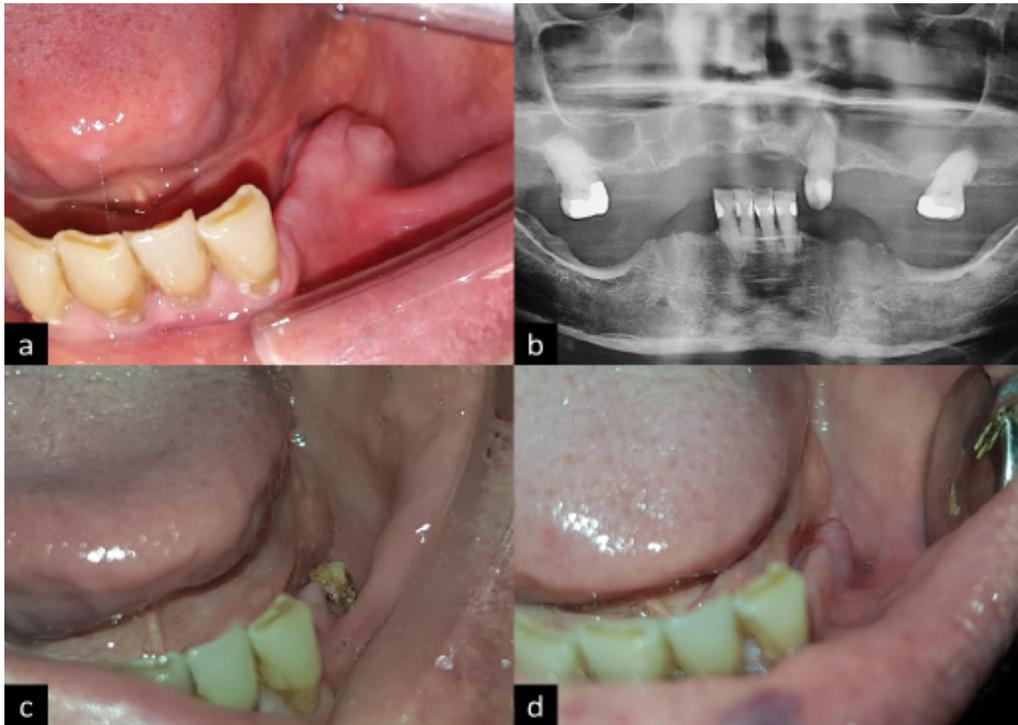


Figura 1. a) Tumefacción gingival sin dolor, inflamación ni fistulas (ONMAM estadio 0). b) Marcada osteoesclerosis en sector de la tumefacción y en el sitio contralateral, que no tenía ninguna alteración clínica. c) Semanas después se observa úlcera que expone hueso necrótico, sin dolor, inflamación ni supuración (ONMAM estadio 1). d) Luego de tratamiento conservador los secuestros óseos fueron expulsados y la mucosa cicatrizó completamente.

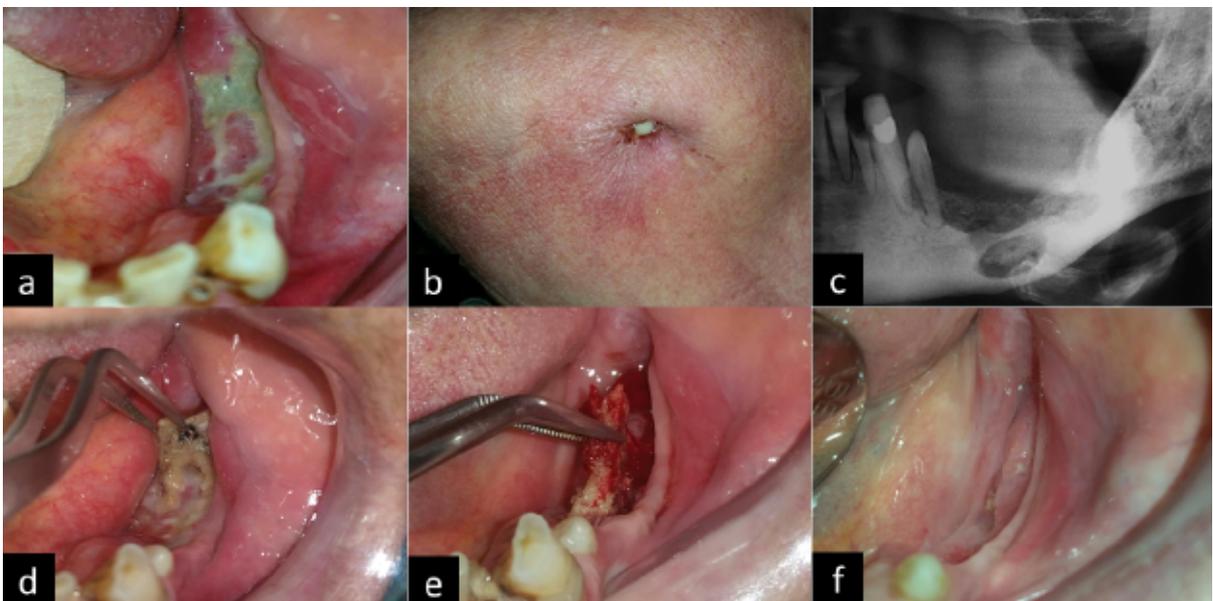


Figura 2: a) Úlcera con exposición ósea en maxilar inferior, dolor e inflamación circundante. b) Fístula cutánea supurativa (ONMAM estadio 3) c) En radiografía, osteólisis de hueso alveolar y hueso basal de maxilar inferior, además de alteraciones a nivel periodontal. d y e) Mediante tratamiento conservador y antibioticoterapia se esperó hasta poder extraer los secuestros de manera atraumática. f) Cicatrización de la mucosa luego de la eliminación de los secuestros óseos.

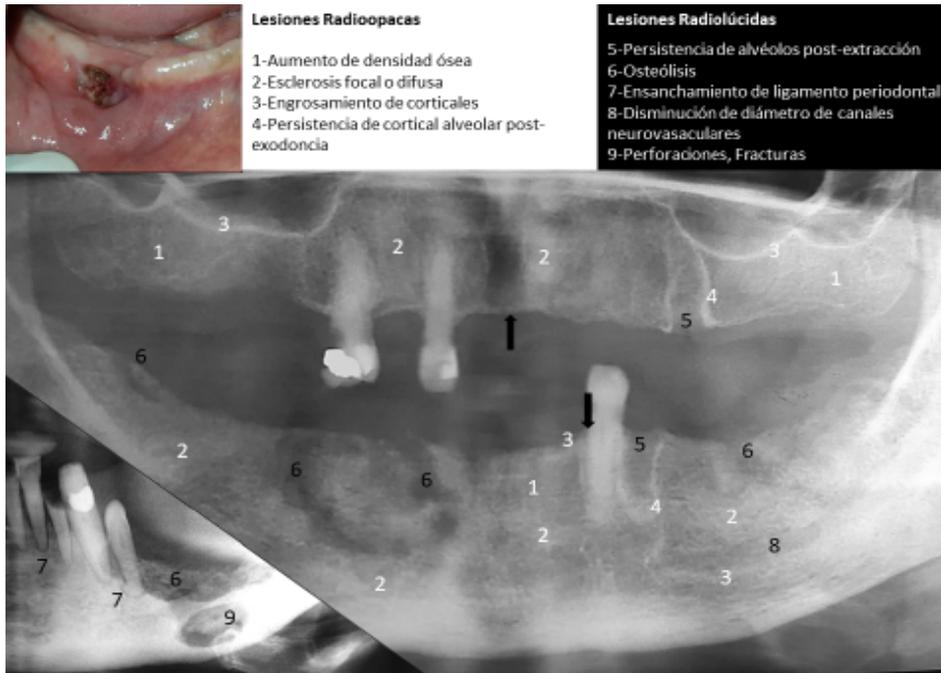


Figura 3. Cambios radiográficos asociados a ONMAM. Los números marcan el área del cambio correspondiente.

de ONMAM y sugerir una estrategia para la prevención, como así también realizar un control periódico clínico-radiográfico para detectar cambios precoces que sugieran el desarrollo de ONMAM. El médico tratante es quien debe prescribir dicha medicación y advertir al paciente sobre los riesgos de su uso, además de derivar al paciente antes y durante el tratamiento para establecer las medidas odontológicas preventivas y terapéuticas acordes al riesgo del paciente ⁽²¹⁾.

Antes de iniciar el tratamiento con MAA debe realizarse todo tratamiento odontológico que evite posibles riesgos. Para ello deberá solicitarse por escrito al médico prescriptor, que se evalúe la posibilidad de demorar el inicio del tratamiento con MAA hasta resolver al menos los focos infecciosos y obtener cicatrización epitelial completa. Debido a la farmacodinamia de los BF y a su larga persistencia en el tejido óseo, la suspensión de los mismos carece de sentido, y no reduce el riesgo de ONMAM, y aparentemente tampoco favorecería un mejor resultado terapéutico ⁽⁵⁴⁾. No existen evidencias concluyentes que aconsejen la interrupción de los BP para favorecer cicatrización de tejidos blandos. Si el paciente está bajo tratamiento con denosumab, teniendo en cuenta que el lapso interdosis suele ser de 6 meses, el tratamiento odontológico debe realizarse desde dos meses después de la aplicación de la

dosis, hasta un mes antes de la siguiente⁽²¹⁾, no siendo necesario solicitar suspensión de la medicación⁽³⁷⁾.

Si el paciente recibe medicamentos antiangiogénicos, asociados generalmente a patologías muy graves, se debe analizar cada caso para considerar riesgos y beneficios de la suspensión temporal de la medicación.

DISCUSIÓN

La ONMAM es una enfermedad relativamente nueva, y existen muchos aspectos etiológicos y terapéuticos que deben ser más investigados. El aspecto más evidente en la etiología de ONMAM es su naturaleza multifactorial, con MAA e infección bucal como factores principales, y con otros factores sistémicos o locales que facilitan o potencian sus efectos.

La prevención de una enfermedad implica controlar o eliminar sus factores etiológicos. Debido a la gravedad de las patologías para las cuales se indica, la MAA no puede ser modificada salvo por cortos períodos de tiempo y solo por el médico tratante.

Como la aparición de ONMAM está desencadenada generalmente por un procedimiento odontológico invasivo, por una infección dental preexistente o por trauma de la

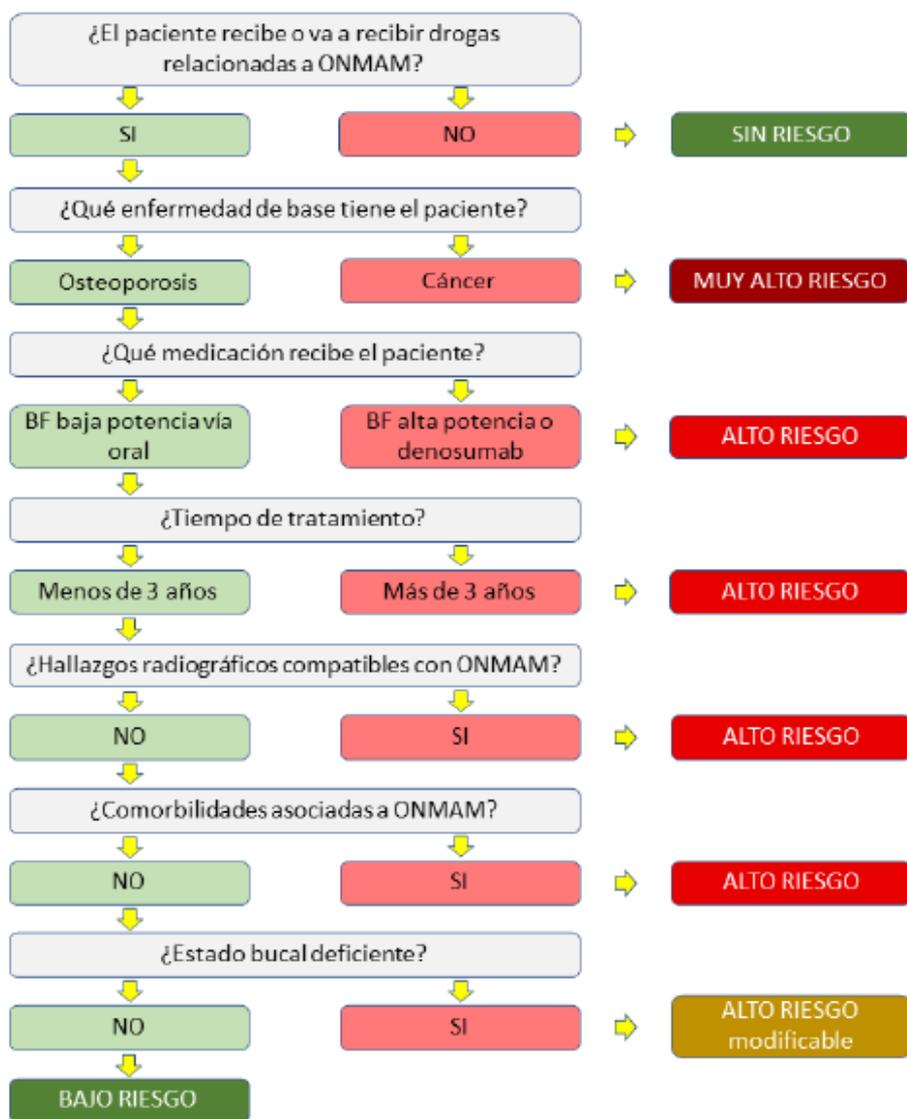


Figura 4. Flujograma para categorización de riesgo de osteonecrosis de los maxilares asociada a medicamentos (ONMAM).

mucosa por prótesis desadaptadas, el odontólogo es el principal responsable de la prevención de ONMAM.

En esta revisión se han presentado algunos aspectos recientes sobre etiología de ONMAM y criterios de prevención que se recomiendan en Odontología. Estos criterios sirven como guía, en algunos casos estricta, mientras que en otros debe hacerse un análisis individualizado del caso, pudiendo ser conveniente a veces la interconsulta o derivación a un equipo especializado.

Si un paciente toma MAA y debe recibir tratamiento odontológico, sobre todo invasivo, se reúnen las condiciones

más propicias para la aparición de ONMAM. Esto no significa que estos pacientes estén inexorablemente condenados a sufrir ONMAM, sino que presentan un determinado riesgo, dependiendo de patología de base, tipo de medicación, tiempo de medicación y tipo de tratamiento odontológico. Estas circunstancias deben ser explicadas al paciente mediante el consentimiento informado, no con intención de promover el abandono de MAA, sino para motivar al paciente a mantener un buen estado de salud bucal con procedimientos acordes a su riesgo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Marx RE. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. *J Oral Maxillofac Surg* 2003;61(9):1115-7.
- Migliorati CA. Bisphosphonates and oral cavity avascular bone necrosis. *J Clin Oncol* 2003;21(22):4253-4.
- Wang J, Goodger NM, Pogrel MA. Osteonecrosis of the jaws associated with cancer chemotherapy. *J Oral Maxillofac Surg* 2003;61(9):1104-7.
- Kuroshima S, Sasaki M, Sawase T. Medication-related osteonecrosis of the jaw: A literature review. *J Oral Biosci*. 2019;61(2):99-104.
- 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 Cirugía Bucal* 2020;25(1):e71-83.
- Guelman R, Larroudé MS, Mansur JL, Sánchez A, Vega E, Belén M, et al. Osteonecrosis de los maxilares asociada a medicamentos (ONMM). 2020;16:21.
- McGowan K, McGowan T, Ivanovski S. Risk factors for medication-related osteonecrosis of the jaws: A systematic review. *Oral Dis* 2018;24(4):527-36.
- 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.
- King R, Tanna N, Patel V. Medication-related osteonecrosis of the jaw unrelated to bisphosphonates and denosumab-a review. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2019;127(4):289-99.
- Soutome S, Hayashida S, Funahara M, Sakamoto Y, Kojima Y, Yanamoto S, et al. Factors affecting development of medication-related osteonecrosis of the jaw in cancer patients receiving high-dose bisphosphonate or denosumab therapy: Is tooth extraction a risk factor? *PLoS One*. 2018;13(7):e0201343.
- 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.
- Kawahara M, Kuroshima S, Sawase T. Clinical considerations for medication-related osteonecrosis of the jaw: a comprehensive literature review. *Int J Implant Dent* 2021;7(1):47.
- Ziebart T, Halling F, Heymann P, Neff A, Blatt S, Jung J, et al. Impact of Soft Tissue Pathophysiology in the Development and Maintenance of Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw (BRONJ). *Dent J* 2016;4(4).
- Allegra A, Innao V, Pulvirenti N, Musolino C. Antiresorptive Agents and Anti-Angiogenesis Drugs in the Development of Osteonecrosis of the Jaw. *Tohoku J Exp Med*. 2019;248(1):27-9.
- McCadden L, Leonard CG, Primrose WJ. Bisphosphonate-induced osteonecrosis of the ear canal: our experience and a review of the literature. *J Laryngol Otol* 2018;132(4):372-4.
- Jara MA, Varghese J, Hu MI. Adverse events associated with bone-directed therapies in patients with cancer. *Bone*. 22 de febrero de 2021;115901.
- Katsarelis H, Shah NP, Dhariwal DK, Pazianas M. Infection and medication-related osteonecrosis of the jaw. *J Dent Res* 2015;94(4):534-9.
- 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.
- Fung P, Bedogni G, Bedogni A, Petrie A, Porter S, Campisi G, et al. Time to onset of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: a multicentre retrospective cohort study. *Oral Dis* 2017;23(4):477-83.
- Gaudin E, Seidel L, Bacevic M, Rompen E, Lambert F. Occurrence and risk indicators of medication-related osteonecrosis of the jaw after dental extraction: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Periodontol* 2015;42(10):922-32.
- 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.
- Campisi G, Mauceri R, Bertoldo F, Bettini G, Biasotto M, Collella G, et al. Medication-Related Osteonecrosis of Jaws (MRONJ) Prevention and Diagnosis: Italian Consensus Update 2020. *Int J Environ Res Public Health* 2020;17(16).
- 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(10):1938-56.
- Nicolatou-Galitis O, Schiødt M, Mendes RA, Ripamonti C, Hope S, Drudge-Coates L, et al. Medication-related osteonecrosis of the jaw: definition and best practice for prevention, diagnosis, and treatment. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2019;127(2):117-35.
- Büchter RB, Fechtelpeter D, Knelangen M, Ehrlich M, Waltering A. Words or numbers? Communicating risk of adverse effects in written consumer health information: a systematic review and meta-analysis. *BMC Med Inform Decis Mak*. 26 de agosto de 2014;14:76.
- Galis B, Zajko J, Hirjak D, Vanko L, Kupcova I, Jurkemik J, et al. Is the prevalence of the medication-related osteonecrosis of the jaws underestimated, evaluation in oncological and non-oncological disease. *Bratisl Lek Listy*. 2017;118(12):724-31.
- Limones A, Sáez-Alcaide L-M, Díaz-Parreño S-A, Helm A, Bornstein M-M, Molinero-Mourelle P. Medication-related osteonecrosis of the jaws (MRONJ) in cancer patients treated with denosumab VS. zoledronic acid: A systematic review and meta-analysis. *Med Oral Patol Oral Cirugía Bucal* 2020;25(3):e326-36.
- Enciso R, Keaton J, Saleh N, Ahmadiéh A, Clark GT, Sedghizadeh PP. Assessing the utility of serum C-telopeptide cross-link of type 1 collagen as a predictor of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: A systematic review and meta-analysis. *J Am Dent Assoc* 2016;147(7):551-560.e11.
- Awad ME, Sun C, Jernigan J, Elsalanty M. Serum C-terminal cross-linking telopeptide level as a predictive biomarker of osteonecrosis after dentoalveolar surgery in patients receiving bisphosphonate therapy: Systematic review and meta-analysis. *J Am Dent Assoc* 2019;150(8):664-675.e8.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS *continuación*

30. Moraschini V, de Almeida DCF, Figueredo CM, Calasans-Maia MD. Association between biomarkers and medication-related osteonecrosis of the jaws: a systematic review. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2019;127(6):504-15.
31. Sandro Pereira da Silva J, Pullano E, Raje NS, Troulis MJ, August M. Genetic predisposition for medication-related osteonecrosis of the jaws: a systematic review. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2019;48(10):1289-99.
32. Tsuchimochi M, Kurabayashi T. Symposium: Imaging modalities for drug-related osteonecrosis of the jaw (1), role of imaging in drug-related osteonecrosis of the jaw: An up-to-date review (secondary publication). *Jpn Dent Sci Rev* 2019;55(1):1-4.
33. Steel BJ. Management of Medication-related Osteonecrosis of the Jaw (MRONJ) risk in patients due to commence anti-resorptive/anti-angiogenic drugs - how should pre-drug-treatment dental preventive care be organised? *Community Dent Health* 2019;36(4):244-54.
34. Akashi M, Kusumoto J, Takeda D, Shigeta T, Hasegawa T, Komori T. A literature review of perioperative antibiotic administration in surgery for medication-related osteonecrosis of the jaw. *Oral Maxillofac Surg* 2018;22(4):369-78.
35. Albanese M, Zotti F, Capocasale G, Bonetti S, Lonardi F, Nocini PF. Conservative non-surgical management in medication related osteonecrosis of the jaw: A retrospective study. *Clin Exp Dent Res.* 2020;6(5):512-8.
36. Favia G, Tempesta A, Limongelli L, Crincoli V, Maiorano E. Medication-related osteonecrosis of the jaw: Surgical or non-surgical treatment? *Oral Dis* 2018;24(1-2):238-42.
37. Ramaglia L, Guida A, Iorio-Siciliano V, Cuozzo A, Blasi A, Sculean A. Stage-specific therapeutic strategies of medication-related osteonecrosis of the jaws: a systematic review and meta-analysis of the drug suspension protocol. *Clin Oral Investig* 2018;22(2):597-615.
38. Martins MAT, Martins MD, Lascala CA, Curi MM, Migliorati CA, Tennis CA, et al. Association of laser phototherapy with PRP improves healing of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws in cancer patients: a preliminary study. *Oral Oncol.* enero de 2012;48(1):79-84.
39. De Santis D, Gelpi F, Luciano U, Zarantonello M, Poscolere A, Modena N, et al. New trends in adjunctive treatment and diagnosis in medication-related osteonecrosis of the jaw: A 10-year review. *J Biol Regul Homeost Agents* 2020;34(6 Suppl. 2):37-48.
40. Govaerts D, Piccart F, Ockerman A, Coropciuc R, Politis C, Jacobs R. Adjuvant therapies for MRONJ: A systematic review. *Bone* 2020;141:115676.
41. Giudice A, Bennardo F, Barone S, Antonelli A, Figliuzzi MM, Fortunato L. Can Autofluorescence Guide Surgeons in the Treatment of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw? A Prospective Feasibility Study. *J Oral Maxillofac Surg* 2018;76(5):982-95.
42. de Souza Tolentino E, de Castro TF, Michellon FC, Passoni ACC, Ortega LJA, Iwaki LCV, et al. Adjuvant therapies in the management of medication-related osteonecrosis of the jaws: Systematic review. *Head Neck.* 2019;41(12):4209-28.
43. Karna H, Gonzalez J, Radia HS, Sedghizadeh PP, Enciso R. Risk-reductive dental strategies for medication related osteonecrosis of the jaw among cancer patients: A systematic review with meta-analyses. *Oral Oncol* 2018;85:15-23.
44. McGowan K, Ware RS, Acton C, Ivanovski S, Johnson NW. Both non-surgical dental treatment and extractions increase the risk of medication-related osteonecrosis of the jaw: case-control study. *Clin Oral Investig* 2019;23(11):3967-75.
45. Medication-related osteonecrosis of the jaw after tooth extraction in cancer patients: a multicenter retrospective study. *Osteoporos Int* 2019;30(1):231-239. doi: 10.1007/s00198-018-4746-8.
46. Matsumoto A, Sasaki M, Schmelzeisen R, Oyama Y, Mori Y, Voss PJ. Primary wound closure after tooth extraction for prevention of medication-related osteonecrosis of the jaw in patients under denosumab. *Clin Oral Investig* 2017;21(1):127-34.
47. Miranda M, Gianfreda F, Raffone C, Antonacci D, Pistilli V, Bollero P. The Role of Platelet-Rich Fibrin (PRF) in the Prevention of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw (MRONJ). *BioMed Res Int.* 2021;2021:4948139.
48. Şahin O, Tatar B, Ekmekcioğlu C, Aliyev T, Odaşlı O. Prevention of medication related osteonecrosis of the jaw after dentoalveolar surgery: An institution's experience. *J Clin Exp Dent* 2020;12(8):e771-6.
49. Bermúdez-Bejarano E-B, Serrera-Figallo M-Á, Gutiérrez-Corrales A, Romero-Ruiz M-M, Castillo-de-Oyagüe R, Gutiérrez-Pérez J-L, et al. Prophylaxis and antibiotic therapy in management protocols of patients treated with oral and intravenous bisphosphonates. *J Clin Exp Dent* 2017;9(1):e141-9.
50. Otto S, Aljohani S, Fliefel R, Ecke S, Ristow O, Burian E, et al. Infection as an Important Factor in Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw (MRONJ). *Med Kaunas Lith* 2021;57(5).
51. Sher J, Kirkham-Ali K, Luo D, Miller C, Sharma D. Dental Implant Placement in Patients with a History of Medications Related to Osteonecrosis of the Jaws: A Systematic Review. *J Oral Implantol* 2020 doi: 10.1563/aid-joi-D-19-00351.
52. Papadakis I, Spanou A, Kalyvas D. Success Rate and Safety of Dental Implantology in Patients Treated With Antiresorptive Medication: A Systematic Review. *J Oral Implantol* 2021;47(2):169-80.
53. Tempesta A, Capodiferro S, Mauceri R, Lauritano D, Maiorano E, Favia G, et al. Peri-implantitis-like medication-related osteonecrosis of the jaw: Clinical considerations and histological evaluation with confocal laser scanning microscope. *Oral Dis* 2021;doi: 10.1111/odi.13873.
54. Ottesen C, Schiodt 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.* abril de 2020;6(4):e03795.