

See discussions, stats, and author profiles for this publication at: <https://www.researchgate.net/publication/351262572>

# OSTEONECROSIS DE LOS MAXILARES ASOCIADA A MEDICAMENTOS (ONMM) Guía redactada por expertos invitados por la Asociación Argentina de Osteología y Metabolismo Mineral y por la Socieda...

Article in *Actualizaciones en Osteología* · January 2020

CITATIONS

0

READS

29

9 authors, including:



**Rodolfo Guelman**

Hospital Italiano de Buenos Aires

19 PUBLICATIONS 55 CITATIONS

[SEE PROFILE](#)



**Jose Luis Mansur**

Universidad Nacional de La Plata

37 PUBLICATIONS 110 CITATIONS

[SEE PROFILE](#)



**Elio Vega**

Universidad Nacional Autónoma de México

90 PUBLICATIONS 3,768 CITATIONS

[SEE PROFILE](#)



**Maria Belen Zanchetta**

Instituto de Investigaciones Metabólicas Dr. José Zanchetta

64 PUBLICATIONS 456 CITATIONS

[SEE PROFILE](#)

Some of the authors of this publication are also working on these related projects:



Celiac disease and Bone [View project](#)



Vitamin D and non classical effects [View project](#)



## ACTUALIZACIONES / *Reviews*

# OSTEONECROSIS DE LOS MAXILARES ASOCIADA A MEDICAMENTOS (ONMM)

**Guía redactada por expertos invitados por la Asociación Argentina de Osteología y Metabolismo Mineral y por la Sociedad Argentina de Osteoporosis**

**Rodolfo Guelman<sup>1</sup>, María Silvia Larroude<sup>2</sup>, José Luis Mansur<sup>3</sup>, Ariel Sánchez<sup>4</sup>, Eduardo Vega<sup>5</sup>, María Belén Zanchetta<sup>6</sup>, Silvana Noemí Picardo<sup>7</sup>, Sergio A. Rodríguez Genta<sup>8</sup>, Eduardo A. Rey<sup>9</sup>**

*1. Sector de Osteopatías Metabólicas, Sector de Infusiones de Bifosfonatos, Servicio de Endocrinología y Medicina Nuclear, Hospital Italiano de Buenos Aires. 2. Centro Rossi (ex Hospital Milstein), Buenos Aires. 3. Centro de Endocrinología y Osteoporosis, La Plata, Sociedad Argentina de Osteoporosis. 4. Centro de Endocrinología, Rosario. 5. Centro de Estudios en Salud, Alimentación y Nutrición, e Instituto Médico de Alta Tecnología, Buenos Aires. 6. Instituto de Investigaciones Metabólicas, Buenos Aires, Maestría en Osteología y Metabolismo Mineral, Universidad del Salvador. Buenos Aires. 7. Cátedra de Cirugía y Traumatología BMF II, Facultad de Odontología, UBA; Servicio de Odontología, Hospital Universitario, Fundación Favalaro, Buenos Aires. 8. Cátedra de Cirugía y Traumatología BMF II, Facultad de Odontología, UBA. 9. Academia Nacional de Odontología; Academia Nacional de Medicina, Buenos Aires. Argentina.*

## Resumen

La osteonecrosis maxilar asociada a medicamentos (ONMM=MRONJ como se conoce en la literatura en inglés) se define como un área ósea expuesta al medio bucal con más de ocho semanas de permanencia, en pacientes tratados con antirresortivos y/o antiangiogénicos y sin antecedentes de radioterapia en cabeza y cuello.

Las fracturas ocasionan una morbimortalidad significativa y los antirresortivos son drogas eficaces y seguras para prevenirlas. Se utilizan principalmente en osteoporosis, pero también en enfermedades oncológicas como mieloma múltiple o metástasis óseas de tumores sólidos. La posología varía según el contexto clínico, siendo mayor la dosis y frecuencia de administración en oncología. Los antirresortivos actualmente más utilizados son los bifosfonatos (BF) y el denosumab (Dmab).

Si bien los BF persisten largo tiempo en el tejido óseo, el Dmab tiene un mecanismo de acción reversible y su suspensión abrupta conlleva importante pérdida de masa ósea y riesgo aumentado de fracturas vertebrales múltiples. Ninguna droga puede ser suspendida ni espaciada sin autorización médica, dado que no es de competencia del odontólogo.

El diagnóstico presuntivo de ONMM debe ser confirmado clínicamente por un odontólogo, quien solicitará imágenes radiológicas para establecer el estadio de la lesión. La anamnesis correcta permite establecer un diagnóstico diferencial entre ONMM, osteomielitis y osteorradionecrosis.

La presentación clínica es variable y puede mostrar distintos estadios. La mayoría de los casos están precedidos por un procedimiento quirúrgico odontológico. Suele ser asintomática, aunque puede haber dolor si se localiza

cerca de una estructura neuronal. La localización es variable: 62,3% se produce en el maxilar inferior.

La incidencia de ONMM es baja, en un rango de 0,001 a 0,01% y tiene relación con las dosis y el tiempo de administración.

La remoción de caries, la operatoria dental, la endodoncia y la rehabilitación protética fija o removible no se asocian a riesgo de ONMM.

Con menos de 3 años de tratamiento antirresortivo se pueden efectuar terapéuticas quirúrgicas como exodoncias, apicectomías, cistectomías, tratamientos periodontales de raspaje y alisado subgingival sin riesgo. Con más de 3 años se aconseja evitar la realización de exodoncias y manipulación de tejido óseo.

Ante la necesidad de realizar un procedimiento odontológico, no hay evidencia que avale que la suspensión transitoria del tratamiento antirresortivo pueda reducir el riesgo. Tampoco la medición de marcadores de remodelado óseo aporta datos de utilidad.

Existen pocos datos en la literatura sobre la colocación de implantes dentales en pa-

cientes que reciben drogas antirresortivas en dosis bajas; si bien existe ONMM asociada, su incidencia sería baja.

Antes de iniciar un tratamiento antirresortivo se recomienda realizar interconsulta con el odontólogo para evaluar potenciales necesidades quirúrgicas. Quienes reciben antirresortivos deben realizar controles orales periódicos (semestrales) y, ante cualquier síntoma compatible con un estadio incipiente de ONMM, deben consultar a su odontólogo.

El trabajo conjunto del médico y el odontólogo puede prevenir la aparición de la ONMM, un evento infrecuente, pero que puede generar elevada morbilidad en los pacientes. La comunicación fluida entre profesionales tenderá a evitar no solo la incertidumbre y desconfianza de los pacientes, sino también que se produzcan lesiones con la consecuente necesidad de tratamientos de mayor complejidad.

**Palabras clave:** osteonecrosis, maxilar, medicamentos, antirresortivos, bifosfonatos, denosumab.

## **Abstract**

### **MEDICATION-RELATED OSTEONECROSIS OF THE JAW (MRONJ)**

**Guideline prepared by experts invited by the Argentine Association of Osteology and Mineral Metabolism, and the Argentine Society for Osteoporosis**

*Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw (MRONJ) is defined as a bone area exposed to the oral environment lasting more than eight weeks, in patients treated with antiresorptive and/or antiangiogenic drugs and without a history radiation therapy to the head and neck.*

*Fractures cause significant morbidity and mortality, and antiresorptives are effective*

*and safe drugs to prevent them. They are used to treat not only osteoporosis but also oncological diseases such as multiple myeloma or bone metastases from solid tumors. The dosage varies according to the clinical context; doses and frequencies of administration are higher in oncology. The most commonly used antiresorptive medications are bisphosphonates (BP) and denosumab (Dmab). Whereas BP persist for a long time in bone tissue, Dmab has a reversible mechanism of action and its discontinuation leads to significant loss of bone mass and an increased risk of multiple vertebral fractures. No drug can be suspended or spaced without medical authorization. Dentists should not take decisions about antiresorptive prescription.*



*The presumptive diagnosis of MRONJ must be clinically confirmed by a dentist, who will order radiological studies to establish the stage of the injury. The correct anamnesis helps differentiate MRONJ from osteomyelitis and osteoradionecrosis.*

*Clinical presentation is variable and can present different stages. Most of the cases are preceded by a dental surgical procedure. Usually MRONJ is asymptomatic although patients may feel pain if it is located near a neuronal structure. The location is variable: 62.3% occurs in the lower jaw.*

*The incidence of MRONJ is low, in the range of 0.001 to 0.01%, and is related to the dose and time of administration. Caries removal, dental surgery, endodontics, fixed or removable prosthetic rehabilitation are not associated with risk of MRONJ.*

*With less than 3 years of antiresorptive treatment, surgical therapies such as extractions, apicectomies, cystectomies, periodontal scaling treatments and subgingival smoothing can be performed without risk. With more than 3 years, it is advisable to avoid performing extractions and manipulating bone tissue.*

*Given the need to perform a dental procedure, there is no evidence to support*

*that the temporary suspension of antiresorptive treatment can reduce the risk. Nor does the measurement of bone turnover markers provide useful information.*

*There are few data in the literature on the placement of dental implants in patients receiving antiresorptive drugs at low doses; although there might be an associated risk of MRONJ, its incidence appears to be low.*

*Before starting antiresorptive treatment, consultation with the dentist is recommended to evaluate potential surgical needs. Patients receiving treatment with antiresorptive agents should undergo periodic oral controls (every six months) and in the event of any symptoms compatible with an early MRONJ stage, they should consult their dentists.*

*The collaboration between physician and dentist can prevent the appearance of MRONJ, that is an infrequent event, but can generate high morbidity in patients. Fluid communication between professionals will tend to avoid, not only the uncertainty and distrust of patients, but also the occurrence of injuries needing complex treatments.*

**Key words:** osteonecrosis, mandible, medication, antiresorptives, bisphosphonates, denosumab.

## Introducción

En los últimos años se ha tomado conocimiento de un evento adverso de los tratamientos antirresortivos, conocido como osteonecrosis del maxilar por medicamentos (ONMM), generalmente asociado a la realización de procedimientos quirúrgicos odontológicos.

En nuestra práctica asistencial, tanto médica como odontológica, es muy frecuente recibir un paciente al que ya se le ha realizado o se le plantea realizar algún procedimiento que involucre manipulación ósea maxilar, quien al mismo tiempo necesita iniciar o ya está bajo

tratamiento antirresortivo por alguna patología metabólica ósea.

Dado que la información disponible para la toma de decisiones por parte del médico y del odontólogo intervinientes es escasa y confusa, nuestro objetivo fue revisar los datos científicos disponibles para consensuar entre ambos profesionales el mejor tratamiento para el paciente y proponer un diálogo abierto e interdisciplinario, a fin de lograr la mejor atención de nuestros pacientes.

Los antirresortivos o anticatabólicos óseos son medicamentos utilizados principalmente en el contexto de osteoporosis, mieloma múltiple o

metástasis óseas de tumores sólidos. Las dosis y posologías utilizadas son diferentes en cada escenario.

Los dos grupos de antirresortivos más utilizados hoy en día son los bifosfonatos (BF) y el denosumab (Dmab).

Los BF logran su efecto principal sobre los osteoclastos activos, en los cuales producen una inhibición funcional de su actividad resortiva<sup>1</sup> y finalmente los conduce a una muerte celular programada o apoptosis.<sup>2</sup> Estos fármacos se administran por vía oral o intravenosa. Una vez que pasan al torrente sanguíneo, ingresan en el esqueleto y se depositan predominantemente sobre las superficies óseas con mayor actividad resortiva. Es durante el proceso de resorción ósea que los BF se incorporan en los osteoclastos y producen su acción inhibitoria.<sup>3</sup>

Los BF son una familia de drogas derivadas del pirofosfato. En su mayoría son sales que se diferencian entre sí por su vía de administración, por su potencia para inhibir la resorción ósea y por su afinidad por la hidroxiapatita. Esta avidez determinará su permanencia en hueso y la duración del efecto antirresortivo, que puede considerarse medianamente prolongado.<sup>4</sup> Los BF son los fármacos más usados a nivel mundial para el tratamiento de la osteoporosis y la prevención de fracturas. Entre ellos, los más indicados son: alendronato, ibandronato (Iba), risedronato, pamidronato (Pam) y ácido zoledrónico (Zol). Algunos tienen vía de administración oral, otros intravenosa. El ibandronato puede administrarse por ambas vías. Los BF como el Pam, el Iba y el Zol también se utilizan en pacientes oncológicos que presenten metástasis óseas con hipercalcemia maligna o sin ella, con el objetivo de prevenir o tratar eventos óseos adversos y mejorar la sobrevida.

El Dmab, en cambio, es una proteína, un anticuerpo monoclonal. Actúa inhibiendo los osteoclastos por un mecanismo reversible. Para comprender este mecanismo

es necesario saber que, para que el osteoclasto resorba hueso, necesita recibir una señal pro-resortiva a través de su receptor llamado RANK (receptor activador del factor nuclear kappa-B). Esta señal surge cuando a este receptor se le une en forma específica un ligando, llamado RANKL (ligando del receptor activador del factor nuclear kappa-B), que es una proteína expresada por las células estromales osteoblásticas. Así, la unión del RANKL, producido por la progenie de osteoblastos, con el receptor RANK situado en la superficie de los osteoclastos, enciende la señal necesaria para la diferenciación, activación y sobrevida osteoclástica. El incremento de RANKL es responsable de la resorción ósea mediada por osteoclastos en un amplio rango de condiciones.

El Dmab es un anticuerpo monoclonal completamente humano IgG<sub>2</sub> que se une al RANKL con alta afinidad y especificidad y bloquea su interacción con el RANK. Esto impide la activación del RANK en la superficie de osteoclastos y en sus precursores, reduciendo su diferenciación, activación y sobrevida. Como consecuencia, se produce una muy potente disminución de la tasa de resorción del hueso cortical y trabecular.<sup>5</sup> Su administración subcutánea hasta por 10 años se acompaña de un continuo aumento de la densidad mineral ósea (DMO) y reducción del riesgo de todos los tipos de fracturas osteoporóticas.<sup>6</sup>

Para el tratamiento de la osteoporosis, la dosis es semestral.<sup>7</sup> Esto se debe a que su actividad antirresortiva presenta un tiempo de vida media limitado a 5-6 meses. Luego, dicha actividad cesa paralelamente a la desaparición de la droga. Este patrón de finalización de la actividad biológica es una diferencia muy importante en comparación con los BF. La incorporación de estos últimos en la matriz ósea les brinda una característica extinción gradual (más lenta) de su efecto, una vez suspendida su administración.



### Definición de osteonecrosis maxilar

La *American Society for Bone and Mineral Research* (ASBMR) definió la osteonecrosis maxilar asociada a drogas antirresortivas como “área ósea expuesta al medio bucal con más de ocho semanas de permanencia, en pacientes tratados anteriormente o en la actualidad con agentes antirresortivos y/o antiangiogénicos y sin antecedentes de radioterapia en cabeza y cuello”.<sup>8</sup>

Los primeros reportes (2003) de la ONMM se relacionaban solo con el uso de BF (*BRONJ=Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw*). La nomenclatura de la entidad en la literatura se fue modificando a medida que se reportaron casos asociados a las nuevas terapéuticas.<sup>9</sup> Así, en el año 2014, la *American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons* (AAOMS) determinó que, además de los BF, el Dmab y las drogas antiangiogénicas también pueden causar osteonecrosis maxilar. Por ello, fue denominada genéricamente como Osteonecrosis Maxilar Asociada a Medicamentos (*ONMM=MRONJ, Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw*) y se la dividió en 4 estadios, del 0 al 3, de acuerdo con el aspecto clínico y radiológico de la lesión osteonecrótica: Estadio 0, lesión osteonecrótica sin evidencia signopatognomónica de osteonecrosis; Estadio 1, lesión osteonecrótica con signos clínicos y ausencia de sintomatología clínica; Estadio 2, lesión osteonecrótica con signología y sintomatología clínica evidente; Estadio 3, lesión osteonecrótica con signología y sintomatología evidente que compromete estructuras nobles (fracturas patológicas, anestesia del nervio dentario inferior, comunicación buco-nasal, comunicación buco-sinusal, fístulas cutáneas).<sup>9</sup>

### Características clínicas

El aspecto clínico de la ONMM presenta las mismas características clínico-radiológicas que se evidencian en la osteomielitis u osteorradionecrosis: supuración, secreción hemorrágica, cambios mucosos, sinusitis, pa-

restesias, tumor (aumento de volumen), adenopatías, febrícula, etc. La exposición ósea en los eventos antes mencionados puede ser asintomática y/o espontánea (en caso de pacientes oncológicos); es autolimitada en su tamaño, siempre que no se manipule quirúrgicamente la zona afectada. En segundo lugar, puede acompañarse con dolor cuando la lesión osteonecrótica se desarrolla en la cercanía de alguna estructura neuronal, debido al proceso inflamatorio secundario, no dependiendo de su extensión volumétrica. Por otra parte, pueden hallarse secuestros óseos. En algunos casos no hay exposición ósea franca.<sup>8-10</sup>

Se debe realizar una anamnesis correcta del paciente para arribar a un diagnóstico diferencial entre ONMM, osteomielitis y osteorradionecrosis, indagando acerca del consumo de drogas antirresortivas y del posible antecedente de exposición a radiación local. Se debe determinar la etiología de la lesión para luego indicar una terapéutica correcta.

La osteomielitis de los maxilares es una afección relativamente frecuente. En general, se pueden distinguir dos grandes cuadros de osteomielitis: aguda y crónica, esta última como consecuencia de la primera. Las causas de la osteomielitis son múltiples y siempre están asociadas a procesos infecciosos. Pueden distinguirse aquellas de origen local (complicaciones de caries profundas, enfermedad periodontal, piezas dentarias retenidas, lesiones quísticas, traumatismos, lesiones por arma de fuego, osteomielitis posoperatorias) y las de origen sistémico: contaminación con mercurio, arsénico o fósforo; infección alejada (osteomielitis hematógena).<sup>11</sup>

Cuando el paciente es sometido a radiaciones que exceden los 65 Gy se puede producir osteorradionecrosis, que se manifiesta generalmente sin exposición ósea intrabucal. En el hueso irradiado se observa una pasividad en las líneas de esparcimiento en la laguna de Howship junto a un daño microvascular del osteocito y del osteoclasto. Dichas células

sufren apoptosis. El problema se evidencia luego de la manipulación ósea maxilar.<sup>12, 13</sup>

Clínicamente no existen diferencias diagnósticas significativas entre ONMM, osteomielitis u osteorradionecrosis. Hay algunas diferencias histopatológicas entre ellas según la etiología. Se reconoce que las ONMM presentan un patrón anatomopatológico distintivo, tanto en pacientes tratados con BF como con Dmab: patrón histológico pagetoide, con signos de remodelación y aspecto trabecular en mosaico, áreas de necrosis y colonias bacterianas en superficie y entre espacios medulares.<sup>14</sup>

La localización es variable: en 62,3% de los casos se produce solo en el maxilar inferior. En 29,4% de los casos se localiza solo en maxilar superior y en 8,2% en ambos maxilares.<sup>15</sup>

El diagnóstico presuntivo debe ser confirmado clínicamente por un odontólogo. En el momento oportuno se solicitan imágenes radiológicas adicionales (radiografía periapical, radiografía panorámica, tomografía axial computarizada o tomografía *Cone Beam*), para establecer el estadio de la lesión complementariamente con la clínica.<sup>16</sup>

Como ya se mencionó, se reconocen 4 estadios de la ONMM, los que se resumen en la Tabla I.

### Fisiopatología

En primer lugar, algunas particularidades asociadas a la anatomía de la boca determinarían que la ONMM se produzca primariamente en los huesos maxilares y no en otras partes del esqueleto: los huesos maxilares tienen origen ectomesenquimático; las piezas dentarias están involucradas en la función masticatoria, toleran fuerzas oclusales y mantienen un equilibrio dinámico con la microbiota de la cavidad bucal, sobrecontaminada en pacientes con patología infecciosa preexistente.<sup>17</sup> Las drogas antirresortivas inhiben la remodelación ósea y son un factor fundamental en el desarrollo de la ONMM.<sup>18</sup> Otras drogas involucradas son los inhibidores de la angiogénesis, que disminuyen el factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) y así causan que la irrigación del hueso trabecular sea insuficiente.<sup>19-21</sup> En un primer momento, el proceso es aséptico, pero al quedar expuesto el tejido óseo al medio bucal séptico mediante alguna maniobra odontológica que implique manipulación ósea, habría una infección secundaria debido a la patogenicidad de la microbiota.<sup>14</sup> Se calcula que serían más de 700 las especies de microorganismos que conviven normalmente en cavidades bucales, según estudios con técnicas de biología molecular.<sup>22</sup>

**Tabla I.** Estadios de osteonecrosis maxilar asociada a medicamentos <sup>9</sup>

Estadio	Características
<b>En riesgo</b>	Sin evidencia de hueso necrótico en pacientes bajo administración actual o reciente de drogas antirresortivas
<b>Estadio 0</b>	Con hallazgo radiográfico de osteólisis, pero sin signos ni síntomas de necrosis
<b>Estadio 1</b>	Con signos clínicos de necrosis, aunque el paciente no manifieste sintomatología
<b>Estadio 2</b>	Con signosintomatología de necrosis e infección, con secreción purulenta o sin ella
<b>Estadio 3</b>	Con signosintomatología de necrosis: ídem estadio 2, que involucre en maxilar superior el piso del seno maxilar, evidenciando comunicación buco-sinusal, comunicación buco-nasal, fístula cutánea, o fractura patológica. En maxilar inferior: fístula cutánea, fractura patológica, anestesia en zona inervada por el nervio dentario inferior



Las citoquinas de origen microbiológico alterarían la homeostasis ósea normal de los maxilares.<sup>23</sup> Es preciso tener presente que el recambio óseo de los huesos maxilares en condiciones fisiológicas es diez veces mayor que el de los huesos largos. Por otro lado, en presencia de acumulación intraósea de drogas antirresortivas, la remodelación se ve dificultada.<sup>24</sup>

La reducción exagerada de la remodelación ósea por consumo crónico de drogas antirresortivas conforman un hueso envejecido e hipermineralizado. Este hueso puede desarrollar microfracturas que desencadenarían ONMM.<sup>25,26</sup> En un inicio, habría ONMM asintomática. Posteriormente, la disrupción de la integridad de la mucosa y la consecuente acción bacteriana desencadenarían procesos inflamatorios clínicamente evidentes, dando lugar a ONMM sintomática.<sup>27</sup>

Los BF podrían alterar la función y supervivencia de monocitos y macrófagos, así como activar los linfocitos T- $\gamma\delta$ , que producen citoquinas proinflamatorias, determinando una menor capacidad de protección frente a la infección local.<sup>28</sup> Esto dificultaría la curación de la mucosa. Una alteración en la estructura del macrófago desempeñaría un rol esencial en el desarrollo de ONMM. En este sentido, varios trabajos experimentales demuestran una disminución de los macrófagos medulares en presencia sistémica de BF.<sup>29, 30</sup>

Por otra parte, si bien la fisiopatología de la ONMM no está totalmente comprendida, hay consenso sobre su etiología multifactorial en las publicaciones recientes. Posiblemente el efecto de los BF sobre la mucosa oral, la inmunodepresión, la producción local de citoquinas inflamatorias y los cambios en el pH local sean factores contribuyentes importantes.<sup>31, 32</sup>

Se ha planteado también una posible susceptibilidad genética relacionada con un polimorfismo predisponente. Se ha estudiado la relación de diferentes alteraciones genómicas en diversas secuencias en pacientes con ONMM, pero ningún estudio arrojó resultados estadísticamente significativos.<sup>33, 34</sup> En 2015 se realizó

el estudio GENVABO (*Genetic Variants as Biomarkers of Jaw Osteonecrosis Associated with Bisphosphonates*) que describió variables genómicas comunes en osteoclastos de pacientes con ONMM.<sup>35</sup>

### Factores desencadenantes de la ONMM

Más de la mitad de los casos diagnosticados como ONMM están precedidos por un procedimiento quirúrgico odontológico.<sup>36</sup> Según las revisiones más recientes,<sup>30-37</sup> los eventos más frecuentemente asociados al desarrollo de esta alteración corresponden a las terapéuticas odontológicas (75% de los casos). Existe además un 25% de ONMM que se desarrolla en forma espontánea en pacientes tratados con antirresortivos por causa oncológica.<sup>15</sup>

Diversos estudios relatan ONMM asociadas a: periodontitis (5-24,3%); trauma en paciente portador de prótesis removible (7,4-7,9%), cirugías resectivas óseas (7,2%), periimplantitis (1,4-3,9%), tratamientos periodontales de bolsas profundas bajo curetaje y alisado radicular (0,2%). Por otra parte, en 13,6-14,8% de los casos la aparición de la ONMM fue espontánea, sin haberse encontrado un factor desencadenante odontológico local.<sup>30, 37-39</sup>

Si bien la ONMM se puede producir en ambos maxilares (8,3%), el maxilar inferior tendría la mayor predisposición para ser afectado (lo es en el 62,3% de los casos) debido a las características anatómicas y vasculares que presenta, mientras que el maxilar superior está comprometido en el 29,4% de los casos.<sup>11-15</sup>

Existen datos contradictorios sobre el posible papel predisponente de la carencia de vitamina D en esta patología,<sup>40</sup> aunque hay alguna evidencia experimental que favorece esta hipótesis.<sup>41</sup> En un estudio argentino se observaron que en pacientes tratados con BF en forma crónica más del 50% de las mujeres y un porcentaje aún mayor de los hombres con diagnóstico de ONMM presentaron insuficiencia de vitamina D.<sup>15</sup> Si bien está clínicamente aceptado que el tratamiento con BF es menos eficaz en



pacientes con deficiencia de vitamina D,<sup>42</sup> no se demostró correlación de esta deficiencia con el desarrollo de ONMM.<sup>43</sup>

La Tabla II resume los factores de riesgo. Se han relatado otros factores de riesgo, como otras enfermedades autoinmunes, inmunodepresión (sida), hepatitis crónica, patología oncológica severa y sepsis bucal.<sup>44</sup>

Para el establecimiento del riesgo, el uso de las drogas antirresortivas ha sido tradicionalmente considerado de acuerdo con su vía de administración (oral, subcutánea, intravenosa). Sin embargo, actualmente se considera más importante la dosis que las vías

de su administración. Así, para las actuales consideraciones, las drogas antirresortivas, administradas a través de cualquiera de las tres vías, se clasifican en dosis bajas o altas. Primariamente, las dosis bajas son utilizadas para el tratamiento de la osteoporosis, mientras que las dosis altas se utilizan en pacientes con patología oncológica, ya sea con compromiso esquelético, con hipercalcemia o con ambas<sup>45</sup> (Tabla III).

### Drogas antiangiogénicas

Las drogas antiangiogénicas son útiles para evitar la proliferación vascular y progresión del

**Tabla II.** Factores de riesgo de osteonecrosis de maxilar<sup>29, 30</sup>

Drogas prescritas	Anamnesis Médica	Anamnesis odontológica
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Agentes antiangiogénicos:</b> bevacizumab, sunitinib, sorafenib, pazopanib y axitinib</li> <li>• <b>Agentes antirresortivos:</b> bifosfonatos y denosumab</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anemia</li> <li>• Artritis reumatoide</li> <li>• Diabetes mellitus</li> <li>• Edad avanzada</li> <li>• Glucocorticoides</li> <li>• Tabaquismo</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Prótesis fija o removible desadaptada</li> <li>• Enfermedad periodontal</li> <li>• Mala higiene bucal</li> <li>• Procedimiento óseo maxilar invasivo</li> </ul>

**Tabla III.** Dosis habituales de las drogas utilizadas en la patología metabólica ósea<sup>46</sup>

DROGAS UTILIZADAS EN PATOLOGÍA METABÓLICA ÓSEA				
	Droga	Dosis	Vía de administración	Indicación
B A J A	Alendronato	70 mg semanal	Oral	Osteoporosis
	Risedronato	35 mg diario 150 mg mensual	Oral	Osteoporosis
	Pamidronato	60 mg trimestral	Intravenosa	Osteoporosis
	Ibandronato	150 mg mensual	Oral	Osteoporosis
	Ácido ibandronico	3 mg trimestral	Intravenosa	Osteoporosis
	Ácido zoledrónico	5 mg anual	Intravenosa	Osteoporosis - Enfermedad de Paget
	Denosumab	60 mg semestral	Subcutánea	Osteoporosis
A L T A	Pamidronato	90 mg mensual	Intravenosa	Eventos relacionados con el cáncer Mieloma múltiple
	Ácido Zoledrónico	4 mg cada 3 o 4 semanas	Intravenosa	Eventos relacionados con el cáncer
	Denosumab	120 mg mensual	Subcutánea	Eventos relacionados con el cáncer Tumor de células gigantes



cáncer, pero también inhiben la vascularización y, por lo tanto, la reparación de la zona maxilar afectada. Se ha demostrado también un efecto antiangiogénico transitorio con los BF, con mayor potencial cuando se indican en dosis altas.<sup>19, 47</sup>

### **Incidencia de la osteonecrosis maxilar asociada a medicamentos antirresortivos (anticatabólicos) en dosis bajas**

#### **Bifosfonatos en dosis bajas**

Detallamos los valores de incidencia arrojados por diferentes Consensos Internacionales:

- *Australian Oral and Maxillofacial Surgeons (OMS)*, refiere una incidencia en un rango de 0,01% a 0,04%, año 2007.<sup>48</sup>
- *American Society for Bone and Mineral Research*, refiere una incidencia en un rango de 0,001% a 0,01%, año 2007.<sup>49</sup>
- Estudio Horizon: Zol 5 mg anual, refiere una incidencia en un rango de 0,001% a 0,01%, año 2010.<sup>50</sup>
- *Position paper from the Allied Task Force Committee of Japanese Society for Bone and Mineral Research, Japan Osteoporosis Society, Japanese Society of periodontology, Japanese Society for Oral and Maxillofacial Radiology, and Japanese Society of Oral and Maxillofacial Surgeons*, refiere una incidencia en un rango de 0,01% a 0,02%, año 2010.<sup>51</sup>
- Control de ONMM por bifosfonatos en Ontario (Canadá) por cirujanos orales y maxilofaciales, refiere una incidencia media de 0,001%, año 2011.<sup>52</sup>
- Estudio epidemiológico escocés, refiere una incidencia media de 0,004%, año 2012.<sup>53</sup>
- Estudio epidemiológico alemán, refiere una incidencia media de 0,00038%, año 2013.<sup>54</sup>
- *Position paper of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons on medication-related osteonecrosis of the jaw: update*, refiere una incidencia media de 0,01%, año 2014.<sup>9</sup>

- *Position statement of the Korean Society for Bone and Mineral Research and the Korean Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*, refiere una incidencia en un rango de 0 a 0,186%, año 2015.<sup>55</sup>
- Consenso Internacional, refiere una incidencia en un rango de 0,001 a 0,069%, año 2015.<sup>56</sup>
- Informe de la *American Society for Bone and Mineral Research*, refiere una incidencia en un rango de 0,001 a 0,01%, año 2016.<sup>57</sup>
- Informe de una fuerza de tareas internacional, refiere una incidencia en un rango de 0,001 a 0,069%, año 2017.<sup>58</sup>

La experiencia argentina en un centro de alta derivación mostró que, en más de 25.000 pacientes atendidos en un período de 7 años, la incidencia de ONNM fue de 0,33% y su prevalencia fue de 31,15%.<sup>15</sup>

#### **Denosumab en dosis bajas**

Hasta el momento no existen estudios prospectivos, aleatorizados y a doble ciego que relacionen tratamientos con Dmab (sin presentar antecedentes de toma de BF o sin ser tratados con BF luego del Dmab), con respecto a la ONMM.

Durante el estudio FREEDOM (*Fracture Reduction Evaluation of Denosumab in Osteoporosis Every 6 Months*), que incluyó 4550 mujeres posmenopáusicas con osteoporosis que recibieron tratamiento con Dmab en bajas dosis (60 mg cada 6 meses), no hubo reporte de casos de ONMM.<sup>7</sup> Cabe señalar que en dicho estudio no hubo evaluación prospectiva de odontólogos intervinientes durante el desarrollo de la investigación. Sin embargo, durante la fase *open-label* de extensión de este estudio por hasta 10 años, se reportaron 13 casos de ONMM (diagnosticada por los odontólogos particulares de cada paciente), lo que representa una incidencia de 5,2 por 10.000 pacientes-año.<sup>59, 60</sup> El riesgo se incrementó

con la duración de la exposición al Dmab: 0,04% a 3 años; 0,06% a 5 años; 0,44% a 10 años.<sup>61</sup>

El estudio fase III ABCSG-18 (*Adjuvant Denosumab in Breast Cancer*) evaluó a 1711 mujeres con cáncer de mama y receptores hormonales positivos bajo tratamiento con dosis bajas de Dmab para prevención y/o tratamiento de osteoporosis asociada al tratamiento con inhibidores de aromatasa. En este estudio no se reportaron casos de ONMM.<sup>46, 61</sup>

En datos previos, obtenidos de los informes de control de seguridad *post-marketing*, con una exposición estimada al Dmab de 1.252.566 pacientes-año, se encontraron reportes de 32 casos de ONMM, pero todos tenían antecedentes de uso de BF.<sup>62</sup>

No hay otra información cierta sobre prevalencia de ONMM asociada al tratamiento con Dmab en baja dosis.<sup>30</sup>

Numerosos estudios han revelado que la dosis y la duración de exposición a los agentes antirresortivos parecen ser importantes factores de riesgo, tanto en pacientes osteoporóticos como en oncológicos. Es conocido que el uso de dosis altas y/o frecuentes, principalmente de drogas antirresortivas de alta potencia, como ocurre en el caso de los pacientes oncológicos, se asocia a un riesgo muy superior para desarrollar ONMM en relación con el de los pacientes con patología ósea benigna, bajo tratamiento con dosis menores y/o menos frecuentes.<sup>63</sup>

### **Incidencia de la osteonecrosis maxilar asociada a medicamentos antirresortivos (anticatabólicos) en dosis altas**

Diversos estudios clínicos prospectivos de fase III indicaron que las incidencias de ONMM en pacientes con metástasis óseas tratados con Zol o Dmab son similares: en pacientes con cáncer de mama avanzado, la incidencia en los años 1, 2 y 3 fue de 0,5, 1,2 y 1,4%, respectivamente, con Zol, y 0,8, 1,9 y 2%, respectivamente, con Dmab.<sup>64</sup>

Un estudio de fase III comparó el uso de Zol (4 mg cada 4 semanas) con el de Dmab (120 mg cada 4 semanas) para el tratamiento de metástasis óseas en 1776 pacientes con cánceres avanzados (excluyendo los de próstata o mama). Recibieron el tratamiento por un tiempo medio de 7 meses. Desarrollaron ONMM 1,3% de los tratados con Zol y 1,1% de los tratados con Dmab. Los autores destacaron que el 81% de los que desarrollaron ONMM estuvieron expuestos a factores de riesgo conocidos para esta complicación.<sup>65</sup>

Fizazi y col. estudiaron la ONMM en pacientes con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración: su incidencia a 1 y 2 años fue de 1% y 1% en el grupo Zol (duración media del estudio: 11,2 meses) y 1% y 2% en el grupo Dmab, respectivamente (duración media: 12,2 meses).<sup>66</sup>

Saad y col. evaluaron a pacientes con metástasis óseas secundarias a tumores sólidos o mieloma múltiple que fueron aleatorizados para recibir Dmab (120 mg) o Zol (4 mg) cada 4 semanas. Los investigadores realizaron examen bucal basal y cada 6 meses. De 5723 pacientes enrolados, 89 (1,6%) desarrollaron ONMM: Zol 37 (1,3%) y Dmab 52 (1,8%) ( $p = 0,13$ ). El 61,8% de los pacientes con ONMM se había sometido a extracción dental. El tratamiento del problema oral fue conservador en más del 95% de los pacientes; remitieron el 36% de ellos: con Zol 29,7% y con Dmab: 40,4%.<sup>67</sup>

En un metanálisis, Limones y col. no encontraron diferencias clínicas significativas en relación con las necrosis óseas asociadas a BF o a Dmab, coincidente con la prescripción a alta concentración.<sup>68</sup>

Stopeck y col. publicaron un estudio abierto a 2 años, extensión de los estudios fase III descriptos, en los cuales los pacientes continuaron con Dmab o fueron cambiados de Zol a Dmab. La incidencia de ONMM (ajustada por pacientes-año de exposición) entre quienes recibieron Dmab fue de 1,1%



en el 1<sup>er</sup> año, 3,7% en el 2<sup>do</sup> año y 4,6% en adelante. Destacaron el incremento del riesgo de la complicación con mayor tiempo de tratamiento.<sup>69</sup>

Otto y col. realizaron una revisión de los estudios que evaluaron la prevalencia de casos de ONMM en patología maligna y los factores precipitantes<sup>70</sup> (Tabla IV).

**Tabla IV.** Prevalencia de ONMM en diversas patologías malignas <sup>70</sup>

Autor y año	Tipo de estudio	Número	Diagnóstico	Prevalencia	Factor precipitante
Boonyapakorn 2008	Prospectivo	80	Cáncer	3,1	77% posexodoncia, 23% espontáneo
Vahtsevanos 2009	Retrospectivo	1621	Cáncer	8,5% mieloma múltiple; 4,9% cáncer de próstata; 3,1% cáncer de mama	No se detalla
Bahmias 2005	Prospectivo	252	Cáncer	9,9% mieloma múltiple; 6,5% cáncer de próstata; 2,9% cáncer de mama	Casi todas luego de procedimientos dentales
Dimopoulos 2006	Prospectivo	202	Mieloma múltiple	7,4%	No se detalla
Wang 2007	Retrospectivo	447	Cáncer	No se detalla	No se detalla
Hoff 2008	Retrospectivo	1888	Cáncer	No se detalla	No se detalla
Thumbigere-Math 2012	Retrospectivo	576	Cáncer	7,2% mieloma múltiple; 4,2% cáncer de mama; 2,4% cáncer de próstata	59% posexodoncia, 41% espontáneo
Assaf 2013	Retrospectivo	169	Cáncer	8,9%	No se detalla
Rugani 2014	Retrospectivo	63	Cáncer de mama	10,4%	No se detalla
Walter 2008	Prospectivo	43	Cáncer de próstata	18,6%	100% posexodoncia o lesión por prótesis
Walter 2009	Retrospectivo	75	Cáncer de mama	5,3%	77% posexodoncia, 23% espontáneo

### Tiempo de exposición al tratamiento en dosis bajas

Jung y col.<sup>71</sup> evaluaron retrospectivamente los casos de ONMM ocurridos en Corea entre los 13.730 nuevos usuarios de BF entre 2006 y 2013. El riesgo fue muy bajo en los usuarios de menos de 1 año y de 1-2 años, pero pasó a ser 3 veces mayor en los que los recibieron por más de 2 años.

Barasch y col.<sup>72</sup> informaron que el riesgo de ONMM comienza dentro de 2 años de tratamiento y aumenta drásticamente después de 2 años. Este umbral de cambio de incidencia entre los 2

a 3 años de tratamiento también fue destacado por la AAOMS en 2014.<sup>9</sup>

En el estudio argentino ya mencionado se determinó que, en pacientes que tomaban bajas dosis de antirresortivos, la ONMM se produjo luego de 1,6 a 20 años desde el inicio del tratamiento, mientras que en los que tomaban dosis altas, la lesión se evidenció de 1,25 a 4 años de iniciado el tratamiento.<sup>15</sup>

Sobre la base de esta incidencia, distintas sociedades han hecho sus recomendaciones respecto de la conducta intervencionista (Tabla V).

**Tabla V.** Recomendaciones de las diferentes sociedades internacionales sobre cirugía odontológica sobre la base del tiempo de uso de antirresortivos

Sociedad	Año - primer autor	Recomendación
Sociedad Española de Investigación Ósea y Metabolismo Mineral (SEIOMM) Sociedad Española de Cirugía Oral y Maxilofacial (SECOM)	2009 - Sosa Henríquez <sup>73</sup>	Señalan un tiempo de uso límite de 3 años de tratamiento con BF para demorar o no una cirugía
<i>American Dental Association (ADA)</i>	2011 - Hellstein <sup>74</sup>	Con más de 2 años de uso, debería evaluarse si una cirugía debe posponerse o no. El riesgo aumenta especialmente después de 5 años de uso de BF orales para osteoporosis
<i>American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons (AAOMS)</i>	2014 - Ruggiero <sup>9</sup>	Límite de 4 años para indicar realizar o retrasar cirugías en pacientes bajo BF

### Conclusión

#### Dosis y tiempo de exposición al tratamiento

Si bien el riesgo de ONMM comienza a aumentar a partir de los 2 años, la mayoría de los consensos –incluidos los más recientes– coinciden en señalar el aumento del riesgo con el uso continuado de 3 años y más. Este período podría acortarse con la terapia crónica simultánea con glucocorticoides y con la presencia de otros factores de riesgo.<sup>75</sup>

En dicha publicación se propone no posponer la cirugía dentoalveolar si el tiempo de consumo de BF fuera menor de 3 años, en ausencia de otros factores de riesgo, y suspenderlos por 3 meses en caso de que el tratamiento supere los 3 años.<sup>75</sup> Sin embargo, no habría beneficio clínico de la suspensión de los BF, debido a la acumulación de estos en hueso y a su efecto prolongado. El fundamento para la suspensión de la



terapéutica sería que podría haber recuperación de la función de monocitos y macrófagos y que podría mejorar la cicatrización de la mucosa oral,<sup>76</sup> además de permitir cierta recuperación angiogénica.<sup>9</sup> No resulta clara la ventaja desde el punto de vista del recambio óseo osteoblasto-osteoclasto: es más, dicha suspensión podría eventualmente agravar la patología del paciente para la cual fue prescrito el tratamiento antirresortivo.

Además, cabe destacar que los odontólogos en la Argentina legalmente no pueden prescribir ni solicitar la suspensión de tratamientos médicos con antirresortivos. El odontólogo tiene la obligación de conocer el tratamiento sistémico comunicándose con el médico tratante, pero no puede involucrarse en la toma de decisiones que no competen a su profesión, ya que existen opciones alternativas para abordar la rehabilitación del sistema estomatognático.<sup>77</sup>

### **¿Se deben suspender los bifosfonatos antes de un procedimiento odontológico para reducir el riesgo de ONMM?**

Se ha recomendado vacaciones de la droga (suspensión de esta previamente y/o durante la terapia de implantes) en algunas guías clínicas publicadas.<sup>78</sup> Debido a la larga permanencia de los BF en hueso, ese descanso en la administración no asegura que se reanuda el recambio óseo normal. Algunos datos de un estudio muy reciente de Salgueiro y col. sugieren que una suspensión de la droga por 5 meses no es útil para prevenir ONMM en pacientes que reciben BF intravenosos.<sup>79</sup> Hasegawa y col. destacan la falta de evidencia que sostenga la eficacia de la interrupción de los BF orales durante plazos cortos.<sup>80</sup>

En pacientes tratados con antirresortivos, los procedimientos odontológicos que no requieran manipulación ósea (remoción de caries, operatoria dental, endodoncia, rehabilitación protética fija o removible) pueden realizarse sin riesgo de inducir el desarrollo de ONMM.

Dado que el riesgo de complicaciones asociadas al tratamiento odontológico de cualquier tipo es similar al de la población general, en personas que recibieron un tratamiento antirresortivo durante menos de 3 años en baja dosis o durante menos de 1 año en dosis alta, se pueden efectuar terapéuticas quirúrgicas que impliquen: exodoncias, apicectomías, cistectomías, tratamientos periodontales de raspaje y alisado subgingival, así como la ortodoncia.

Si el paciente está recibiendo desde hace más de 3 años un antirresortivo en dosis baja o desde hace más de 1 año en dosis alta, se aconseja evitar la realización de exodoncias y toda aquella manipulación franca de tejido óseo, ya que tienen un mayor riesgo de desarrollar ONMM. Hay que priorizar, en cambio, tratamientos endodónticos o periodontales de detartraje supragingival.

Sin embargo, todo aquel foco séptico de gravedad con diseminación hacia planos profundos debe abordarse quirúrgicamente, independientemente del consumo de drogas antirresortivas, dado que podría evolucionar hacia mediastinitis y/o meningitis, con un riesgo significativo de mortalidad.<sup>77-81</sup> En cambio, los procedimientos odontológicos que no requieran manipulación ósea pueden realizarse con total habitualidad, sin riesgo de inducir el desarrollo de ONMM, independientemente de la dosis y del tiempo de tratamiento con antirresortivos. Estos procedimientos incluyen: remoción de caries, operatoria dental, endodoncia, rehabilitación protética fija o removible.

La ortodoncia, según la evidencia actual, no se asocia con el riesgo de ONMM. Por otra parte, dado que los antirresortivos disminuirían la generación de reabsorción y formación ósea ante las fuerzas de presión y tensión, es probable que no se produzca la movilización deseable de las piezas dentarias.

No existe evidencia publicada hasta el momento de ONMM en pacientes pediátricos.

### **La interrupción del tratamiento con drogas antirresortivas (“vacaciones de la droga”): ¿tiene algún impacto sobre la implantología?**

La remodelación del hueso maxilar alrededor de un implante es mayor en comparación con la del hueso maxilar en ausencia de implantes. Su reabsorción y formación es constante ante diferentes estímulos, principalmente el estímulo oclusal. Es necesario tener presente que la oseointegración (relación íntima entre implante y tejido óseo) es parcial (“oseointegración amigable”, según refiere Cabrini)<sup>11</sup> y se limita a las necesidades puramente mecánicas.<sup>13</sup>

Esta situación condiciona que el hueso maxilar perimplantar presente aún mayor remodelación desde el punto de vista fisiológico. Dicha remodelación vitalicia es interrumpida, en algunos pacientes, por la prescripción de antirresortivos.<sup>82</sup>

Tanto el consenso canadiense<sup>83</sup> como el de la AAOMS<sup>9</sup> contraindican los tratamientos implantológicos en pacientes que reciben BF por indicación oncológica. El hueso perimplantar sufre remodelaciones continuas en la interfase implante-tejido óseo y existe la posibilidad de una ONMM a largo plazo. Si bien algunas publicaciones aseguran que no existe ninguna diferencia histológica significativa entre hueso perimplantario en pacientes tratados con BF respecto de los casos controles,<sup>84</sup> Picardo y Rey describieron que el 14% de las osteonecrosis asociadas a BF se originaron luego de la colocación de implantes.<sup>15</sup>

Por otra parte, existen pocos datos en la literatura sobre el tratamiento de implantes dentales en pacientes que reciben drogas antirresortivas en dosis bajas. Basados en datos epidemiológicos, si bien existe ONMM asociada, su incidencia sería baja.<sup>38,78</sup>

Ante la necesidad de rehabilitar el sistema estomatognático se pueden utilizar diversos recursos protéticos (prótesis fija o removible) para evitar la utilización de implantes o la colocación de injertos para estabilizar la oclusión,

independientemente del agente antirresortivo que el paciente esté recibiendo.

### **¿Se puede suspender el denosumab?**

Si bien tanto los BF como el Dmab son drogas antirresortivas y están indicadas para las mismas situaciones clínicas, hay que destacar que, por su mecanismo de acción, los BF permanecen un tiempo prolongado en el organismo, adheridos a los cristales de hidroxiapatita luego de suspendidos. En cambio, el Dmab tiene un efecto reversible y al suspenderlo se suele observar un “rebote” del efecto antirresortivo con un importante incremento en los marcadores de resorción y una consecuente pérdida ósea rápida y significativa.<sup>85</sup> Este estado de alto recambio transitorio, en algunos casos, se ha asociado a fracturas vertebrales durante el año posterior a la suspensión o por retraso de pocos meses en la siguiente dosis.<sup>86-89</sup> Para ejemplificar este tema se ha reportado un caso clínico con una fractura vertebral en el sillón del odontólogo.<sup>90</sup> Por lo tanto, los tratamientos antirresortivos exigen una estricta adherencia y no deben suspenderse en ninguna circunstancia sin supervisión médica. Las guías internacionales recomiendan indicar un tratamiento con BF luego de decidir la suspensión del Dmab para prevenir la pérdida ósea y la potencial ocurrencia de fracturas vertebrales.<sup>91, 92</sup>

### **¿Cómo proceder en un paciente bajo tratamiento con denosumab?**

En caso de planificar un procedimiento invasivo sobre el maxilar en pacientes bajo tratamiento con Dmab cada 6 meses, varios referentes en el tema sugieren realizar la primera etapa quirúrgica a los 5 a 6 meses de la última aplicación de esta droga y postergar 2 meses la nueva inyección de esta (es decir, aplicar a los 7-8 meses de la previa) para permitir una mejor cicatrización ósea. Sin embargo, poniendo en evidencia que el tema no está dilucidado, Watts reanalizó la extensión del estudio FREEDOM hallando una incidencia de ONMM



de 0,05% (5 de cada 10.000) y de 0,68% en los que sufrieron maniobras invasivas. Como todos tuvieron buena evolución (e incluso 8/13 continuaron con Dmab), sugieren que no debería discontinuarse ante procedimientos invasivos.<sup>93</sup>

En una reciente revisión, Romero-Ruiz y col. destacaron que el riesgo de desarrollo de ONMM debido a la colocación de implantes en pacientes que reciben antirresortivos (BF y Dmab), tanto en altas como en bajas dosis, sería similar en valores de incidencia en comparación con las exodoncias. Por este motivo, la colocación de implantes estaría contraindicada en estos pacientes.<sup>94</sup>

Campisi y col. (SICMF/SIPMO: *Symposium of Italian Society of Oral Pathology and Medicine*), establecieron como buena práctica no realizar rehabilitación implantológica en pacientes con patología oncológica y consumo de antirresortivos (BF y Dmab) en alta dosis.<sup>95</sup>

### **Si se decide suspender el antirresortivo, ¿tiene alguna utilidad la medición de los marcadores de remodelación ósea para evaluar cuándo iniciar un procedimiento oral invasivo?**

Los marcadores bioquímicos del recambio óseo se clasifican en marcadores de formación ósea: osteocalcina e isoenzima ósea de la fosfatasa alcalina (FAO) y marcadores de resorción ósea:  $\beta$ -CrossLaps o CTX y N-Telopéptidos urinarios (NTX). Todos, salvo este último, se miden en suero. Los marcadores de resorción informan sobre la actividad osteoclástica de degradación o resorción ósea: aumentan en situaciones de pérdida esquelética y disminuyen cuando existe supresión o disminución de dicha actividad. Actualmente, el más usado de estos marcadores es el CTX sérico.

Marx y col. sugirieron que no debería realizarse cirugía dental sino hasta que los niveles de CTX sérico sean iguales a 150 pg/ml o mayores y que el tratamiento con BF debería ser suspendido por 4-6 meses, si fuera necesario,

para alcanzar ese nivel umbral.<sup>96</sup> Sin embargo, los niveles séricos de CTX no reflejan por sí solos el proceso de remodelación ósea,<sup>97</sup> por lo cual las evaluaciones bioquímicas, no solo del CTX sino también del NTX o TRAP (fosfatasa ácida tartrato-resistente), no serían válidas para predecir el índice de riesgo de ONMM.<sup>97</sup> Picardo y Rey no encontraron una disminución significativa en los niveles de CTX en aquellos pacientes con ONMM, respecto de aquellos pacientes bajo tratamiento con BF pero que no habían desarrollado dicha complicación.<sup>15</sup>

Lehrer y col. realizaron dos estudios sin ningún resultado que asociara CTX ni otros marcadores (NTX urinario, fosfatasa alcalina ósea u osteocalcina) con el riesgo de ONMM.<sup>98</sup>

Por otra parte, Salgueiro y col. evaluaron el potencial beneficio de medir CTX antes de realizar procedimientos orales invasivos y concluyeron que no es un marcador fiable en la predicción o la prevención de ONMM.<sup>79</sup>

En resumen, el nivel sérico de CTX no sería un predictor eficaz de ONMM en pacientes bajo tratamiento crónico con drogas antirresortivas, por lo cual no sería útil como parámetro aislado para decidir una intervención quirúrgica odontológica.<sup>99</sup> En tal sentido, está en estudio la utilidad de la biomarcación genómica.<sup>35</sup>

### **Recomendaciones clínicas**

*Evaluación médico-odontológica en pacientes que iniciarán o que ya reciben tratamiento con bifosfonatos o denosumab:*

- Antes de iniciar un tratamiento antirresortivo en baja o alta dosis, se recomienda realizar interconsulta con el odontólogo para evaluar potenciales necesidades quirúrgicas.

- Se debería recomendar a quienes reciben antirresortivos, que hagan controles orales periódicos (semestrales) y que, ante cualquier síntoma compatible con una fase temprana de ONMM, soliciten una consulta con su odontólogo.



### La Historia Clínica odontológica debe incluir:

- A) Anamnesis con registro de:
- ✓ Enfermedades sistémicas.
  - ✓ Medicación antirresortiva (tipo y tiempo de uso, actual y/o previo, frecuencia de su administración).
  - ✓ Otros tratamientos farmacológicos concomitantes.
  - ✓ Antecedentes de tratamiento radiante en cabeza y/o cuello.
- B) Búsqueda de antecedentes o presencia actual de:
- ✓ ONMM.
  - ✓ Fracturas atípicas.
- C) Inspección clínica:
- ✓ Identificación de focos sépticos bucales para tratarlos antes de cumplir 3 años de tratamiento con dosis bajas de antirresortivos, o antes de cumplir un año, si recibió dosis altas.
  - ✓ Evaluar el estado de prótesis fijas o removibles.
- D) Inspección radiológica:
- ✓ Solicitar radiografía panorámica.
  - ✓ Solicitar TAC y/o tomografía *Cone Beam* en caso de haber sospecha de ONMM (estadios 0, 1, 2, 3); seguimiento imagenológico semestral con la finalidad de evaluar la secuestrectomía espontánea, si el paciente tuviera una ONMM.

### Comentarios finales

Los antirresortivos son drogas eficaces y seguras, que los médicos deben indicar en forma responsable: se debería evitar su uso indiscriminado y limitar la duración del tratamiento al tiempo estrictamente necesario, de acuerdo con el riesgo de fractura.

Por otra parte, no administrar un tratamiento farmacológico adecuado para la patología ósea, cuando está correctamente indicado, conlleva un riesgo para la salud general del paciente: en los pacientes con osteoporosis, riesgo de sufrir fracturas de vértebras o de cadera; en los pacientes oncológicos, riesgo de padecer fracturas patológicas, propagación del cáncer, hipercalcemia, todos ellos asociados con deterioro de calidad de vida, complicaciones y mayor riesgo de muerte. Dicho riesgo excede en forma muy significativa el de las eventuales complicaciones odontológicas.

Creemos imprescindible que el médico y el odontólogo trabajen en conjunto para prevenir la aparición de la ONMM, un evento infrecuente, pero que puede generar elevada morbilidad en los pacientes.

Es recomendable la evaluación dental antes de instaurar un tratamiento crónico con drogas antirresortivas con el objeto de realizar las intervenciones odontológicas que sean necesarias.

La comunicación fluida entre profesionales puede evitar situaciones innecesarias de incertidumbre y desconfianza en el paciente.

Recibido: febrero 2021

Aceptado: marzo 2021

### Referencias

1. Coxon FP, et al. Protein geranylgeranylation is required for osteoclast formation, function, and survival: inhibition by bisphosphonates and GGTI-298. *J Bone Miner Res* 2000; 15: 1467-76.
2. Benford HL, et al. Visualization of bisphosphonate-induced caspase-3 activity in apoptotic osteoclasts in vitro. *Bone* 2001; 28: 465-73.
3. Rodan GA, Reszka AA. Bisphosphonate mechanism of action. *Curr Mol Med* 2002; 2: 571-7.
4. Nancollas GH, et al. Novel insights into actions



- of bisphosphonates on bone: differences in interactions with hydroxyapatite. *Bone* 2006; 38: 617-27.
5. Lewiecki EM. Denosumab - An emerging treatment for postmenopausal osteoporosis. *Expert Opin Biol Ther* 2010; 10: 467-76.
  6. Bone HG, et al. 10 years of denosumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis: results from the phase 3 randomised FREEDOM trial and open-label extension. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017; 5: 513-23.
  7. Cummings SR, et al. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2009; 361: 756-65.
  8. Burr DB. ASBMR Task Force. Summary of ASBMR Task Force on ONJ. *J Musculoskelet Neuronal Interact* 2007; 7: 354-5.
  9. Ruggiero SL, et al. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw - 2014 update. *J Oral Maxillofac Surg* 2014; 72: 1938-56.
  10. Junquera LM, Martín-Granizo R. Diagnóstico, prevención y tratamiento de la osteonecrosis de los maxilares por bisfosfonatos: Recomendaciones de la Sociedad Española de Cirugía Oral y Maxilofacial (SECOM). *Rev Esp Cir Oral Maxilofac* 2008; 30: 145-56.
  11. Cabrini RL. Anatomía Patológica Bucal. Buenos Aires: Editorial Munid. S.A.I.C. y F1980, p. 208-18.
  12. Nabil S, Samman N. Incidence and prevention of osteoradionecrosis after dental extraction in irradiated patients: a systematic review. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2011; 40: 229-43.
  13. Chiapinotto Boff R, Gocalves Salum F, Figueiredo M. A, Cherubini K. Important aspects regarding the role of microorganisms in bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *Oral Biology* 2014; 59: 790-9.
  14. Paparella ML, Brandizzi D, Santini Araujo E, Cabrini RL. Osteonecrosis of the jaw associated with bisphosphonates. A histopathological study of 24 cases. *JMS Dent* 2014; 2: 1037.
  15. Picardo SN, Rey EA. Osteonecrosis of the jaw in patients undergoing long-term treatment with bisphosphonates: incidence and associated characteristics. *J Clin Med Case Stud* 2017; 2: 48-54.
  16. Bedogni A, et al. Staging of osteonecrosis of the jaw requires computed tomography for accurate definition of the extent of bony disease. *Brit J Oral Max Surg* 2014; 52: 603-8.
  17. Fleisher KE, Kontio R, Otto S (editors). Antiresortive drug-related osteonecrosis of the jaw (ARONJ) - a guide to research. Switzerland: AOCMF; 2016.
  18. Allen MR. Bisphosphonates and osteonecrosis of the jaw: moving from the bedside to the bench. *Cells Tissues Organs* 2009; 189: 289-94.
  19. Misso G, et al. Evaluation of the in vitro and in vivo antiangiogenic effects of denosumab and zoledronic acid. *Cancer Biol Ther* 2012; 13: 1491-500.
  20. Gao SY, et al. Zoledronate suppresses angiogenesis and osteogenesis by inhibiting osteoclasts formation and secretion of PDGF-BB. *PLoS One* 2017; 12(6): 1-15: e0179248.
  21. Santini D, et al. Repeated intermittent low-dose therapy with zoledronic acid induces an early, sustained, and long-lasting decrease of peripheral vascular endothelial growth factor levels in cancer patients. *Clin Cancer Res* 2007; 13: 4482-6.
  22. Negroni M. Microbiología estomatológica: Fundamentos y guía práctica, 2.<sup>a</sup> ed, 2.<sup>a</sup> reimp. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana; 2014, p. 226.
  23. Ruggiero S, et al. Task Force on Design and Analysis in Oral Health Research: Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw. *JDR Clin Trans Res* 2018; 3: 222-5.
  24. Bagan J, et al. Osteonecrosis of the jaws in patients treated with intravenous bisphosphonates (BRONJ): A concise update. *Oral Oncol* 2009; 45: 551-4.
  25. Silverman SL, Landesberg R. Osteonecrosis of the jaw and the role of bisphosphonates: a critical review. *Amer J Med* 2009; 122: 33-45.
  26. Kassolis JD, et al. Histopathologic finding in bone from edentulous alveolar ridges: a role

- in osteonecrosis of the jaws? *Bone* 2010; 47: 127-30.
27. Hoefert S, et al. Importance of microcracks in etiology of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: a possible pathogenic model of symptomatic and non-symptomatic osteonecrosis of the jaw based on scanning electron microscopy findings. *Clin Oral Investig* 2010; 14: 271-84.
  28. Dieli F, et al. Induction of  $\gamma\delta$  T-lymphocyte effector functions by bisphosphonate zoledronic acid in cancer patients in vivo. *Blood* 2003; 102: 2310-1.
  29. Escudero ND, Mandalunis PM. Influence of bisphosphonate treatment on medullary macrophages and osteoclasts: an experimental study. *Bone Marrow Res* 2012:526236.
  30. Kuroshima S, et al. Medication-related osteonecrosis of the jaw: a literature review. *J Oral Biosci* 2019; 61: 99-104.
  31. Otto S, et al. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: is pH the missing part in the pathogenesis puzzle? *J Oral Maxillofac Surg* 2010; 68: 1158-61.
  32. Compston J. Pathophysiology of atypical femoral fractures and osteonecrosis of the jaw. *Osteoporos Int* 2011; 22: 2951-61.
  33. Sarasquete ME, et al. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw is associated with polymorphisms of the cytochrome P450 CYP2C8 in multiple myeloma: a genome-wide single nucleotide polymorphism analysis. *Blood* 2008; 112: 2709-12.
  34. Wan JT, et al. Mitigating osteonecrosis of the jaw (ONJ) through preventive dental care and understanding of risk factors. *Bone Res* 2020; 8: 14.
  35. Fung PL. The GENVABO study. Genetic variants as biomarkers of jaw osteonecrosis associated with bisphosphonates: a large, multicentre genome-wide association study and detailed analyses of clinical phenotype Doctoral Thesis. London: University College; 2015.
  36. Woo SB, et al. Narrative [corrected] review: bisphosphonates and osteonecrosis of the jaws. *Ann Intern Med* 2006; 144: 753-61.
  37. Shibahara T. Antiresorptive Agent-Related Osteonecrosis of the Jaw (ARONJ): a twist of fate in the bone. *Tohoku J Exp Med* 2019; 247: 75-86.
  38. Stavropoulos A, et al. The effect of antiresorptive drugs on implant therapy: systematic review and meta-analysis. *Clin Oral Implants Res* 2018; 29; 18: 54-92.
  39. Pozzi S, et al. Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw (BRONJ). *Stampa* 2014; 153-65.
  40. Leizaola-Cardesa IO, et al. Bisphosphonates, vitamin D, parathyroid hormone, and osteonecrosis of the jaw. Could there be a missing link? *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2016; 21: 236-40.
  41. Hokugo A, et al. Increased prevalence of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw with vitamin D deficiency in rats. *J Bone Miner Res* 2010; 25: 1337-49.
  42. Sánchez A. Treatment of osteoporosis with bisphosphonates. Is vitamin D necessary? (Letter to the Editor). *J Bone Biol Osteoporos* 2019; 5: 132-4.
  43. Yamashita J, et al. Updates on osteonecrosis of the jaw. *Curr Opin Support Palliat Care* 2010; 4: 200-6.
  44. Dodson TB. The frequency of medication-related osteonecrosis of the jaw and its associated risk factors. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am* 2015; 27: 509-16.
  45. Picardo SN, Rodríguez Genta SA, Rey EA. Osteonecrosis maxilar asociada a bifosfonatos en pacientes osteoporóticos. *Rev Esp Cir Oral Maxillofac* 2015; 37: 103-7.
  46. Nicolatou-Galitis O, 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: 117-35.
  47. Pimolbutr K, et al. Osteonecrosis of the jaw associated with antiangiogenics in antiresorptive-naïve patient: a comprehensive review of the literature. *Biomed Res Int* 2018: 8071579.
  48. Mavrokokki T, et al. Nature and frequency of bisphosphonate-associated osteonecrosis of



- the jaws in Australia. *J Oral Maxillofac Surg* 2007; 65: 415-23.
49. Khosla S, 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: 1479-91.
50. Grbic JT, et al. The incidence of osteonecrosis of the jaw in patients receiving 5 milligrams of zoledronic acid: data from the health outcomes and reduced incidence with zoledronic acid once yearly clinical trials program. *J Am Dent Assoc* 2010; 141: 1365-70.
51. Yoneda T, et al. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: position paper from the Allied Task Force Committee of Japanese Society for Bone and Mineral Research, Japan Osteoporosis Society, Japanese Society of Periodontology, Japanese Society for Oral and Maxillofacial Radiology, and Japanese Society of Oral and Maxillofacial Surgeons. *J Bone Miner Metab* 2010; 28: 365-83.
52. Khan AA, et al. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw in Ontario: a survey of oral and maxillofacial surgeons. *J Rheumatol* 2011; 38: 1396-402.
53. Malden N, Lopes V. An epidemiological study of alendronate-related osteonecrosis of the jaws. A case series from the south-east of Scotland with attention given to case definition and prevalence. *J Bone Miner Metab* 2012; 30: 171-82.
54. Hansen PJ, et al. Incidence of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws (BRONJ) in patients taking bisphosphonates for osteoporosis treatment - a grossly underestimated risk? *Clin Oral Investig* 2013; 17: 1829-37.
55. Kim KM, et al. Medication Related Osteonecrosis of the Jaw: 2015 Position Statement of the Korean Society for Bone and Mineral Research and the Korean Association of Oral and Maxillofacial Surgeons. *J Bone Metab* 2015; 22: 151-65.
56. Khan AA, et al. Diagnosis and management of osteonecrosis of the jaw: a systematic review and international consensus. *J Bone Miner Res* 2015; 30: 3-23.
57. Adler RA, et al. Managing osteoporosis in patients on long-term bisphosphonate treatment: report of a Task Force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Miner Res* 2016; 31: 16-35.
58. Khan AA, 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: 8-24.
59. Bone HG, et al. 10 years of denosumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis: results from the phase 3 randomised FREEDOM trial and open-label extension. *Lancet Diab Endocrinol* 2017; 5: 513-23.
60. Anastasilakis AD, et al. Therapy Of Endocrine Disease: Denosumab vs bisphosphonates for the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Eur J Endocrinol* 2018; 179: 31-45.
61. Gnant M, et al. Adjuvant denosumab in breast cancer (ABCSG-18): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2015; 386: 433-43.
62. Geller M, et al. SAT0479 Early findings from Prolia® post-marketing safety surveillance for atypical femoral fracture, osteonecrosis of the jaw, severe symptomatic hypocalcemia, and anaphylaxis. *Ann Rheum Dis* 2014; 73: 766-7.
63. Baim S, Miller PD: Assessing the clinical utility of serum CTX in postmenopausal osteoporosis and its use in predicting risk of osteonecrosis of the jaw. *J Bone Miner Res* 2009; 24: 561-74.
64. Stopeck AT, et al. Denosumab compared with zoledronic acid for the treatment of bone metastases in patients with advanced breast cancer: a randomized, double-blind study. *J Clin Oncol* 2010; 28: 5132-9.
65. Henry DH, et al. Randomized, double-blind study of denosumab versus zoledronic acid in the treatment of bone metastases in patients with advanced cancer (excluding breast and prostate cancer) or multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2011; 29: 1125-32.

66. Fizazi K, et al. Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: a randomised, double-blind study. *Lancet* 2011; 377: 813-22.
67. Saad F, et al. Incidence, risk factors, and outcomes of osteonecrosis of the jaw: integrated analysis from three blinded active-controlled phase III trials in cancer patients with bone metastases. *Ann Oncol* 2012; 23: 1341-7.
68. Limones A, et al. 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 Cir Bucal* 2020; 25: 326-33.
69. Stopeck AT, et al. Safety of long-term denosumab therapy: results from the open label extension phase of two phase 3 studies in patients with metastatic breast and prostate cancer. *Support Care Cancer* 2016; 24: 447-55.
70. Otto S. Medication-related osteonecrosis of the jaws: bisphosphonates, denosumab, and new agents. Berlin Heidelberg: Springer; 2015.
71. Jung S-M, et al. Dose-intensity of bisphosphonates and the risk of osteonecrosis of the jaw in osteoporosis patients. *Front Pharmacol* 2018; 9: 796.
72. Barasch A, et al. Risk factors for osteonecrosis of the jaws: a case-control study from the CONDOR dental PBRN. *J Dent Res* 2011; 90: 439-44.
73. Sosa Henríquez M, et al. Osteonecrosis de los maxilares: documento de consenso. *Rev Osteoporos Metab Miner* 2009; 1: 41-51.
74. Hellstein JW, et al. Managing the care of patients receiving antiresorptive therapy for prevention and treatment of osteoporosis: executive summary of recommendations from the American Dental Association Council on Scientific Affairs. *J Am Dent Assoc* 2011; 142: 1243-51.
75. Ruggiero SL, et al. 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.
76. Goncalves Da Silva A, et al. The effects of discontinuing long-term alendronate therapy in a clinical practice setting. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2011; 55: 272-8.
77. Picardo SN, Rey EA. Clinical healthcare protocol for bisphosphonate related osteonecrosis of the jaw. *Int J Dent Oral Health* 2017; 3: 42-4.
78. Schliephake H, et al. Drugs and diseases: summary and consensus statements of group 1. The 5<sup>th</sup>. EAO Consensus Conference 2018. *Clin Oral Implants Res* 2018; 29 (18): 93-9.
79. Salgueiro M, et al. Value of pre-operative CTX serum levels in the prediction of medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ): a retrospective clinical study. *EPMA J* 2019; 10: 21-9.
80. Hasegawa T, et al. A multicenter retrospective study of the risk factors associated with medication-related osteonecrosis of the jaw after tooth extraction in patients receiving oral bisphosphonate therapy: can primary wound closure and a drug holiday really prevent MRONJ? *Osteoporos Int* 2017; 28: 2465-73.
81. Albanese M, et al. Conservative non-surgical management in medication related osteonecrosis of the jaw: a retrospective study. *Clin Exp Dent Res* 2020; 10:1002.
82. Gatti C y col. Manual Ilustrado de Implantología Oral. Caracas: AMOLCA; 2010.
83. Marx RE. Oral and intravenous bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws, history, etiology, prevention and treatment (Canadian consensus). Canada: Quintessence Publishing; 2007.
84. Flichy-Fernández AJ, et al. Bisphosphonates and dental implants: current problems. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2009; 14: 355-60.
85. Zanchetta MB, et al. Significant bone loss after stopping long-term denosumab treatment: a post FREEDOM study. *Osteoporos Int* 2018; 29: 41-7.
86. Niimi R, et al. Rebound-associated vertebral fractures after discontinuation of denosumab for the treatment of maxillitis. *Osteoporos Int* 2018; 29: 769-72.
87. González-Rodríguez E, et al. Increased risk



- of multiple spontaneous vertebral fractures at denosumab discontinuation must be taken into account. *J Clin Oncol* 2020; 38: 1641-2.
88. Sánchez A, et al. Cascada de fracturas vertebrales en paciente osteoporótica al año de suspender denosumab. *Rev Med Rosario* 2018; 84: 22-5.
89. Buttazoni M, et al. Fracturas vertebrales múltiples post suspensión de denosumab. *Rev Arg Endocrinol Metab* 2017; 54 (suplemento)/ 117 y *Actual Osteol* 1; (1): 46-7, 2016.
90. Leaney A, Sztal-Mazer S. Rebound vertebral fracture in the dental chair during a tooth extraction whilst on a treatment holiday from denosumab to avoid ONJ. *Bone* 2018; 108: 43.
91. Tsourdi E, et al. Discontinuation of denosumab therapy for osteoporosis: a systematic review and position statement by ECTS. *Bone* 2017; 105: 11-7.
92. Nial ML, et al. Bisphosphonate osteonecrosis of the jaw: a literature review of UK policies versus international policies on the management of bisphosphonate osteonecrosis of the jaw. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2011; 49: 335-42.
93. Watts NB, et al. Invasive oral procedures and events in postmenopausal women with osteoporosis treated with denosumab for up to 10 years. *J Clin Endocrinol Metab* 2019; 104: 2443-52.
94. Romero-Ruiz MM, Romero-Serrano M, Serrano-González A, Serrera-Figallo MA, Gutiérrez-Pérez JL, Torres-Lagares D. Proposal for a preventive protocol for medication-related osteonecrosis of the jaw. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2020; 9: 24197.
95. Campisi G, Mauceri R, Bertoldo F, et al. Medication-Related Osteonecrosis of Jaws (MRONJ) Prevention and Diagnosis: Italian Consensus Update 2020. *Int J Environ Res Public Health* 2020; 17: 5998.
96. Marx RE, et al. Oral bisphosphonate-induced osteonecrosis: risk factors, prediction of risk using serum CTX testing, prevention, and treatment. *J Oral Maxillofac Surg* 2007; 65: 2397-410.
97. Cameron L, Susuki JB. CTX biochemical marker of bone metabolism. Is it a reliable predictor of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws after surgery? Part II: A Prospective Clinical Study. *Implant Dentistry* 2010; 19: 29-38.
98. Lehrer S, et al. Bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws, bone markers, and a hypothesized candidate gene. *J Oral Maxillofac Surg* 2009; 67: 159-61.
99. Enciso R, et al. 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: 551-60.