

# I CONSENSO COLOMBIANO DE OSTEONECROSIS DE LOS MAXILARES ASOCIADA A MEDICAMENTOS (OMAM)



## Resumen

Los miembros del grupo Hueso Saludable de la Fundación Santafé en conjunto con representantes de la Asociación Colombiana de Osteoporosis y Metabolismo Mineral (ACOMM) se reunieron para realizar un consenso sobre la osteonecrosis de maxilares asociada a medicamentos (OMAM). La motivación para realizar este trabajo se debe a que actualmente predomina una aproximación intuitiva sobre la suspensión de los antirresortivos en el contexto de procedimientos dentales, a pesar del gran beneficio de su uso en la prevención de fracturas por fragilidad. Estas fracturas causan una alta morbimortalidad en contraposición al bajo riesgo que conlleva la OMAM, entidad que tiene tratamiento y no tiene desenlaces comparables a las fracturas osteoporóticas. Por otro lado, por el desconocimiento acerca de la osteonecrosis, debido a su baja incidencia, se tiene la idea de que no constituye un problema real para quien la desarrolla. El objetivo de este consenso es elaborar algoritmos que orienten tanto a los profesionales de la salud que recurren a los antirresortivos en el tratamiento de sus pacientes como a los que procuran prevenir o tratar la osteonecrosis de los maxilares, en sus diferentes escenarios. Para esto, se seleccionó un equipo técnico con especialistas de múltiples áreas y amplia trayectoria en salud ósea repartidos en grupos de trabajo. El desarrollo del tema se basó en el planteamiento de preguntas; luego de una revisión de la literatura científica, en reuniones de trabajo, se generaron las definiciones y recomendaciones que se presentan en este documento, el cual será de gran utilidad para médicos y odontólogos.

**Palabras clave:** guía de práctica clínica; enfermedades óseas; osteoporosis; osteonecrosis mandibular; osteonecrosis de los maxilares; densidad ósea; cáncer; fracturas osteoporóticas; bisfosfonatos; denosumab; teriparatida.

## Tabla de contenido

<b>I. Objetivos</b> .....	5
<b>II. Justificación</b> .....	6
<b>III. Metodología</b> .....	7
<b>1. Introducción</b> .....	8
<b>2. Definición e incidencia de la osteonecrosis de los maxilares asociada a medicamentos (OMAM)</b> .....	9
2.1 ¿Qué es osteonecrosis de los maxilares asociada a medicamentos (OMAM) y cuáles son sus criterios diagnósticos?.....	9
2.2 ¿Cuál es la fisiopatología de la osteonecrosis de los maxilares?.....	10
2.3 ¿Cuál es la incidencia de la OMAM?.....	12
<b>3. Factores de riesgo para desarrollar OMAM</b> .....	13
3.1. Medicamentos.....	13
3.2. Comorbilidades.....	14
3.3. Susceptibilidad genética.....	14
<b>4. Medicamentos implicados en la OMAM</b> .....	16
4.1. ¿Cuáles medicamentos están implicados en la OMAM?.....	16
4.2. ¿Existen diferencias entre los antirresortivos para la aparición de la OMAM?.....	17
<b>5. Grado de exposición que lleva a OMAM</b> .....	19
5.1 ¿Cuál es la exposición a medicamentos que conlleva a OMAM en pacientes con osteoporosis?.....	19
5.2 ¿Cuál es la exposición que conlleva a riesgo elevado de OMAM en pacientes con cáncer?.....	19
<b>6. Procedimientos dentales asociados al riesgo de OMAM</b> .....	21
6.1 ¿Cuáles procedimientos dentales se asocian con el riesgo de OMAM en pacientes que reciben antirresortivos o antiangiogénicos?.....	21
<b>7. Salud oral para la prevención y el manejo de OMAM</b> .....	23
7.1. Posición del consenso respecto al abordaje de la salud oral.....	23
7.1.1. Recomendaciones para el manejo de pacientes en el consultorio médico.....	23
7.1.2. Recomendaciones para el manejo de pacientes en el consultorio odontológico.....	24
<b>8. Prevención de la OMAM</b> .....	25
8.1. Posición del consenso respecto a la prevención.....	25
<b>9. Marcadores de resorción</b> .....	27
9.1. ¿Son útiles los marcadores de resorción para establecer el riesgo de OMAM?.....	27
9.2. Posición del consenso.....	28



<b>10. Uso de teriparatida</b> .....	29
<b>11. Escenarios para la prevención y el manejo de OMAM</b> .....	30
11.1. Escenarios de prevención .....	30
11.1.1. Paciente con osteoporosis que no ha sido expuesto a antirresortivos con o sin comorbilidades .....	30
11.1.2. Paciente que ya ha iniciado el tratamiento con antirresortivos para la osteoporosis .....	31
11.1.3. Paciente oncológico que requiere antirresortivos como parte de su tratamiento.....	32
11.2. Escenarios de manejo en pacientes con osteonecrosis instaurada .....	33
11.2.1. Estadio 0.....	33
11.2.2. Estadio 1 .....	34
11.2.3. Estadio 2 y 3 .....	34
11.3. Algoritmos de prevención y manejo de la OMAM .....	36

#### MIEMBROS DEL CONSENSO

##### Monique Chalem Choueka, MD

- Médica internista y reumatóloga
- Miembro de la Sección de Reumatología, Fundación Santa Fe de Bogotá
- Reumatóloga del Instituto de Reumatología, Bogotá
- Densitometrista clínica
- Expresidenta de la Asociación Colombiana de Osteoporosis y Metabolismo Mineral (ACOMM) 2003-2005
- Expresidenta de la Asociación Colombiana de Reumatología

##### Noemi Casas Díaz, MD

- Médica Internista
- Reumatóloga Clínica Reina Sofía

##### Adriana Medina Orjuela, MD

- Médica de la Universidad Nacional de Colombia
- Médica internista y endocrinóloga de la Fundación Universitaria de Ciencias de La Salud
- Endocrinóloga del Hospital San José, Bogotá
- Profesora asociada de la Fundación Universitaria de Ciencias de La Salud
- Presidenta de la Asociación Colombiana de Osteoporosis y Metabolismo Mineral, ACOMM 2013-2017

- Miembro de la RAC LATAM de la International Osteoporosis Foundation

##### Deyanira González Devia, MD

- Médica internista y endocrinóloga
- Entrenamiento en Oncología Endocrina
- Fundación Santafé de Bogotá, UNIANDES
- Hospital Universitario Fundación Santa Fe de Bogotá
- Profesora de la facultad de medicina de la Universidad de los Andes

##### Ana Karina Marcela Patricia Sarmiento Lievano, MD

- Cirujano Oral y Maxilofacial
- Hospital universitario FUNDACIÓN Santa Fe de Bogotá
- Docente facultad de medicina universidad de Los Andes
- Docente postgrado cirugía oral y maxilofacial universidad nacional de Colombia
- Instructora BLS ACLS American Hearth Association

##### Jorge Paz Carriazo, MD

- Médico Geriatra
- Hospital Universitario Fundación Santa Fe de Bogotá
- Miembro del grupo Hueso Saludable

##### Edgar Pinilla Pabón

- Expresidente Capítulo de Mano SCCOT
- Ex-Director Postgrados Cirugía Mano
- Universidad Militar Nueva Granada
- Universidad El Bosque Bogotá
- Docente Programa Ortopedia Universidad El Rosario
- Miembro del grupo Hueso Saludable
- Miembro ACOMM
- Miembro Asociación Colombiana de Reumatología

##### Carlos Mario Olarte, MD

- Médico Ortopedista y Cirujano de Mano
- Hospital Universitario Fundación Santa Fe de Bogotá
- Especialista en Ortopedia y Traumatología
- Fellow in Orthopaedic Trauma de la University of Pittsburgh
- Miembro del grupo Hueso Saludable

##### Edna Judith Díaz, MD

- Médica general

##### María Paula Vega Brizneda, MD

- Médica general
- Fundación Santa Fe de Bogotá
- Docente Universidad de los Andes.
- Miembro del grupo Hueso Saludable

## I. Objetivos

- Determinar los criterios diagnósticos que definen la osteonecrosis de los maxilares asociada a medicamentos (OMAM) y conocer su incidencia.
- Sensibilizar al odontólogo sobre el riesgo de fracturas por fragilidad en pacientes con osteoporosis y de fracturas patológicas en pacientes con cáncer metastásico, al no impartir tratamiento o discontinuarlo.
- Establecer el riesgo-beneficio del tratamiento con antirresortivos para osteoporosis o cáncer y, asimismo, el riesgo-beneficio de suspender estos medicamentos en caso de la realización de un procedimiento dental invasivo.
- Sensibilizar al paciente y al médico sobre la salud oral preventiva.
- Estimar la frecuencia de OMAM y los procedimientos a seguir en los diferentes escenarios clínicos.
- Reconocer los perfiles de pacientes con mayor riesgo para OMAM.
- Identificar en forma temprana la OMAM y tomar acciones apropiadas que limiten su severidad.
- Entregar recomendaciones para el trabajo clínico diario basadas en la información científica actual y en una decisión multidisciplinaria consensuada.

## II. Justificación

La osteoporosis es una entidad que ha incrementado su prevalencia en los últimos años debido al aumento en la expectativa de vida. Esto, en las próximas dos décadas, traerá como consecuencia un número mayor de fracturas por fragilidad con la consecuente discapacidad, costos elevados para el sistema de salud y alta mortalidad. La OMAM, por su parte, es una rara complicación del tratamiento con antirresortivos, los cuales están indicados para prevenir las fracturas osteoporóticas; y al suspenderlos o retardar su inicio se condena al paciente a sufrir las consecuencias de una fractura, un riesgo que no tiene justificación en la población más vulnerable (personas mayores de 50 años) frente a una complicación que es aproximadamente 1000 veces menos frecuente. Por esta razón, es necesario que se aclaren las diferencias entre los antirresortivos y otros medicamentos, como los antiangiogénicos, el riesgo-beneficio de continuar o suspender estas terapias, además, es importante saber identificar al paciente en riesgo de OMAM, lo cual implica una adecuada comunicación entre el médico y el odontólogo. El médico que prescribe el antirresortivo debe conocer el estado de salud dental de su paciente y, en lo posible, remitirlo a examen con el odontólogo antes de iniciar la terapia.

## III. Metodología

El grupo del consenso se conformó por iniciativa de un grupo multidisciplinario de especialistas expertos en salud ósea y dental de la Fundación Santa Fe, de la ciudad de Bogotá, con el apoyo de la Asociación Colombiana de Osteoporosis y Metabolismo Mineral (ACOMM). Este grupo está constituido por dos reumatólogos, dos endocrinólogos, dos ortopedistas, una cirujana maxilofacial, un geriatra, una médico general y una médico interna.

Para llevar a cabo el consenso, se realizaron reuniones con base en el método Delphi modificado, de tal forma que una vez establecidas las preguntas pertinentes se conformaron grupos multidisciplinarios de 2 o 3 integrantes, y se respondieron dichas preguntas a partir de la evidencia disponible.

Se incluyeron todos los artículos publicados en PUBMED y GOOGLE ACADÉMICO sobre OMAM, como artículos de revisión, estudios clínicos aleatorizados, estudios prospectivos y retrospectivos, estudios de cohorte, estudios de casos y controles, consensos y reportes de casos desde 2003 en español, inglés y alemán.

Finalmente, se realizaron reuniones de discusión para llegar a un consenso de mínimo el 80% para cada pregunta que se había propuesto.

## 1. Introducción

La osteoporosis es una enfermedad esquelética sistémica caracterizada por una baja masa ósea y un deterioro en la microarquitectura del hueso, lo que conlleva a un aumento de la fragilidad ósea y, por tanto, a un aumento de la susceptibilidad a las fracturas.<sup>1</sup> En Europa y EE.UU, el 30% de las mujeres posmenopáusicas tienen osteoporosis. La probabilidad de fractura para una mujer después de los 50 años es alrededor del 40%, y para los hombres entre el 15-30%.<sup>2</sup> Las fracturas osteoporóticas afectan a 1 de cada 3 mujeres y 1 de cada 5 hombres después de los 50 años.<sup>3</sup> Además, causan la muerte en el 20-30% de los casos dentro del primer año de ocurrida la fractura, con una discapacidad que varía entre el 30-80%.<sup>4</sup>

En el paciente oncológico, los antirresortivos, como los bisfosfonatos y el denosumab, han demostrado una mejoría en la calidad de vida y una disminución de los eventos óseos relacionados, tales como fractura patológica, compresión del cordón espinal y dolor oncológico. Los bisfosfonatos, en el cáncer, tienen la capacidad de reducir el riesgo de recurrencia tumoral y metástasis.<sup>5</sup>

En el paciente con osteoporosis, la prevención de las fracturas vertebrales con bisfosfonatos varía del 40-70%;<sup>6</sup> y en cadera, del 20-42%.<sup>7</sup> Asimismo, con denosumab, el efecto en la prevención de fracturas vertebrales y de cadera es del 68% y el 40%, respectivamente,<sup>8</sup> y la prevención de fracturas de cadera en pacientes mayores de 75 años es del 62%.<sup>9</sup>

El efecto antirresortivo de los bisfosfonatos y del denosumab es diferente. Los bisfosfonatos son análogos de los pirofosfatos, que se unen a los cristales de hidroxiapatita del hueso de tal forma que, al ser fagocitados por el osteoclasto, inhiben la enzima farnesil pirofosfato sintasa encargada de convertir mevalonato a colesterol en la célula, causando apoptosis del osteoclasto.<sup>10-14</sup> El denosumab es un anticuerpo monoclonal que se une al RANK ligando producido por los osteoblastos para que este no se una al receptor RANK ubicado en las células precursoras de los osteoclastos, y así evita la formación y maduración de los osteoclastos y la resorción ósea, sin que haya apoptosis.<sup>15,16</sup>

Los bisfosfonatos son moléculas pequeñas que se incorporan a la matriz ósea y permanecen en el esqueleto durante largo tiempo, a diferencia del denosumab que es un anticuerpo monoclonal cuya acción dura solo seis meses después de los cuales el efecto antirresortivo se revierte.<sup>17</sup>

Tanto los bisfosfonatos como el denosumab son potentes antirresortivos. Dentro de sus efectos adversos se encuentra la osteonecrosis de los maxilares. Existen varios factores de riesgo para que esta complicación se presente, por lo que es necesario hacer un balance riesgo-beneficio a la hora de definir si se le suspende o no el medicamento antirresortivo a un paciente que requiere ser sometido a un procedimiento dental.

## 2. Definición e incidencia de osteonecrosis de los maxilares asociada a medicamentos (OMAM)

### 2.1. ¿Qué es osteonecrosis de los maxilares asociada a medicamentos (OMAM) y cuáles son sus criterios diagnósticos?

Este consenso recomienda un cambio de nomenclatura, adoptando la denominación osteonecrosis de los maxilares asociada a medicamentos (en adelante OMAM) en lugar de osteonecrosis mandibular, para acoger los casos que se presentan en el maxilar superior y no solo en la mandíbula, y para cubrir los casos por efecto de otros medicamentos diferentes a los bisfosfonatos, como el denosumab y los antiangiogénicos, utilizados en terapia oncológica, como el bevacizumab.

La primera referencia a la denominación osteonecrosis de los maxilares fue realizada en 2003 debido al uso de bisfosfonatos.<sup>18</sup> Las definiciones más aceptadas de la OMAM son principalmente dos: por un lado, la de la Sociedad Americana para la Investigación Ósea y Mineral, en la cual la patología se define por la presencia de hueso expuesto en la región maxilofacial que no ha cicatrizado después de 8 semanas, a partir del momento en que un profesional de la salud documenta por primera vez la lesión en un paciente que ha sido expuesto a bisfosfonatos y no ha recibido radiación en la región craneofacial.<sup>19</sup>

Por otro lado, en 2014, la Asociación Americana de Cirugía Oral y Maxilofacial (AAOMS, por sus siglas en inglés) propuso una actualización que comprendía los siguientes criterios diagnósticos:<sup>20</sup>

- Tratamiento actual o previo con terapias antirresortivas y/o agentes antiangiogénicos.
- Hueso expuesto en la región maxilofacial que ha persistido durante más de 8 semanas o la presencia intraoral o extraoral de fístulas en la región maxilofacial durante ese mismo lapso.
- Sin antecedentes de radioterapia en la mandíbula o enfermedad metastásica en los huesos maxilares.

Las dos definiciones son similares; no obstante, la única diferencia es que en la definición de la AAOMS se adiciona la presencia de una fístula sin hueso expuesto pero que conduce hasta este. Esta definición acepta que no siempre es necesaria la exposición ósea como señal de presencia de la enfermedad. La aparición de una fístula indica la existencia de una infección crónica y persistente del hueso, por lo que es muy importante descartar focos odontogénicos, como parte del diagnóstico diferencial, que estuvieran causando la fístula.<sup>20</sup>

Actualmente, la definición aceptada es la propuesta por la AAOMS, y es la utilizada en los estudios clínicos y epidemiológicos sobre el tema. Por esta razón, será adoptada como referente por este consenso.

La "variante no expuesta de osteonecrosis de los maxilares", reportada en el 2008, se caracteriza por dolor difuso en la mandíbula o el maxilar superior de origen no explicable; alteración sensitiva en la zona del labio inferior y mentón (signo de Vincent);

presencia de fístulas; dientes móviles; inflamación e incluso fractura patológica de la mandíbula. Sin embargo, estas manifestaciones clínicas no son específicas, por lo que se deben excluir enfermedades maxilares frecuentes asociadas a estos síntomas, dentro de las que se destacan las infecciones odontogénicas y otros trastornos óseos (metástasis, osteopetrosis).<sup>21</sup>

Las manifestaciones mencionadas pueden acompañarse de cambios radiográficos inespecíficos como ensanchamiento del espacio del ligamento periodontal, aumento de la densidad ósea de la lámina dura alveolar y, de manera alternada, zonas de radiolucidez y zonas radiopacas en la porción dentoalveolar de los maxilares.<sup>22</sup>

En la estadificación realizada por la AAOMS (tabla 1) se reconoció la presencia de las manifestaciones clínicas descritas previamente y se incluyó la variante no expuesta dentro de la etapa 0 (mencionada por primera vez por Mawardi *et al.*). Esta etapa consiste en todos los casos sospechosos de OMAM dados

por signos clínicos y radiológicos sugestivos, en ausencia de la exposición de hueso en la cavidad oral, puesto que se había observado cómo algunos casos con estas manifestaciones progresaban a estadios avanzados de osteonecrosis de los maxilares. La ausencia de diagnóstico en esta etapa de “no exposición” podría ser responsable de una subestimación de la incidencia de OMAM. Por otra parte, no se debe olvidar que existen condiciones caracterizadas por signos y síntomas clínicos y radiográficos similares que no corresponden a osteonecrosis de los maxilares y que, al ser diagnosticados de modo equivocado, pueden llevar a una sobreestimación de casos. Lo anterior muestra la importancia de realizar un diagnóstico diferencial que descarte otras causas.<sup>23</sup>

## 2.2. ¿Cuál es la fisiopatología de la OMAM?

Su fisiopatología no está claramente comprendida aún, pero se sabe que en ella contribuyen múltiples factores como: lesiones de la mucosa oral, inflamación, infección, inhibición del recambio

óseo, inhibición de la angiogénesis, microtrauma, inmunomodulación, potencia de los antirresortivos, toxicidad del bisfosfonato sobre los tejidos blandos, cáncer y predisposición genética.<sup>24, 25</sup>

Normalmente, los huesos están sometidos a una remodelación continua. Los maxilares, en particular, están sometidos a una remodelación intensa, especialmente en la zona dentoalveolar. En consecuencia, la supresión de la remodelación ósea facilita el acúmulo de daño en los maxilares, con el agravante de ser esta una región asociada a altos niveles de trauma por las fuerzas involucradas de forma continua en la actividad masticatoria, en la fonación y en actividades parafuncionales como el bruxismo.<sup>24, 25</sup>

Además, existe un daño causado por el acúmulo bacteriano en el surco gingival que genera inflamación crónica. La caries y la enfermedad periodontal son enfermedades de la cavidad oral de origen bacteriano que destruyen los tejidos dentarios y el soporte de los dientes, con la subsecuente necesidad de intervención quirúrgica para la eliminación de estos focos infecciosos. Respecto a la enfermedad periodontal, se ha demostrado que el mecanismo de la progresión de la pérdida ósea involucra interacciones complejas entre bacterias periodontopáticas (como algunas cepas de *Actinomyces*) y las células inmunitarias del huésped. Estas interacciones conducen a la secreción por parte de las células hospederas de varias citocinas, incluyendo interleucina-1β, factor de necrosis tumoral-α, así como de metaloproteinasas de la matriz. Por lo tanto, el trauma y la infección aumentan la demanda de reparación ósea que el hueso hipodinámico no puede cumplir. Esto podría resultar en osteonecrosis de los maxilares.<sup>24, 25</sup>

El zoledronato actúa sobre los receptores del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF, por sus siglas en inglés), inhibiendo la quimiotaxis de las células endoteliales en los sitios donde se requiere la formación de nuevos vasos sanguíneos; además, disminuye la producción de osteopontina cuyos efectos son importantes tanto en la regulación del recambio óseo como en la angiogénesis. Aunque, en general, los efectos antiangiogénicos de los bisfosfonatos están documentados, estos no se constituyen en el factor más importante en la fisiopatología de la OMAM.<sup>26</sup> Existen comorbilidades que producen efectos antiangiogénicos adicionales, lo que potencia el efecto del antirresortivo. Entre estas se cuentan: diabetes mellitus, cáncer, el uso de otros agentes con acción antiangiogénica como los glucocorticoides, talidomida, inhibidores del proteasoma, bortezomib y tratamientos contra el cáncer como sunitinib y bevacizumab. El tabaquismo tiene efectos negativos, ya que reduce la angiogénesis y, además, contribuye a un microambiente que favorece el crecimiento bacteriano.<sup>27, 28</sup>

En general, el riesgo de OMAM parece aumentar con una terapia antirresortiva de larga duración y una dosis mayor; por la presencia de focos infecciosos en cavidad oral; por tabaquismo y por el uso concomitante de medicamentos antiangiogénicos, entre los que se encuentran los glucocorticoides.<sup>28</sup>

Existe una predisposición genética que explicaría por qué no todas las personas con comorbilidades similares y manejo típico desarrollan OMAM. La farmacogenómica influye en el riesgo de desarrollar la patología. Se ha sugerido que el polimorfismo en la farnesyl pirofosfato sintasa o en los genes del citocromo P450 (CYP2C8) puede predisponer a algunos individuos a desarrollar OMAM. Se han

**TABLA 1.**  
Estadificación de la OMAM.<sup>20</sup>

Estadio	Características
0	Factores de riesgo con síntomas y hallazgos clínicos inespecíficos sin evidencia clínica ni radiográfica de necrosis ósea
1	Paciente asintomático con exposición y hueso necrótico
2	Infección, dolor y/o eritema con exposición y hueso necrótico
3a	Infección, dolor y/o eritema con necrosis ósea que se extiende más allá del hueso alveolar
3b	Infección, dolor y/o eritema con necrosis ósea que se extiende al borde inferior de la mandíbula o al piso del seno

Adaptado de: Ruggiero S L et al. J Oral Maxillofac Surg 2014; 72: 1938–1956.



realizado estudios de caso y controles de todo el genoma en pacientes oncológicos, pero en el momento se requiere más evidencia;<sup>29-36</sup> también se han reseñado polimorfismos de nucleótido simple (SNP, por sus siglas en inglés), muchos de los cuales están ubicados dentro de las regiones génicas asociadas con el recambio óseo, la formación de colágeno o con ciertas enfermedades óseas metabólicas implicadas en el desarrollo de OMAM. En un estudio de asociación de genoma completo (GWAS, por sus siglas en inglés), la herencia de ciertos polimorfismos en el gen RBMS3 (proteína de unión a ARN que interactúa con una sola cadena) se asoció con que aumentara casi seis veces el riesgo de desarrollar OMAM.<sup>29-36</sup>

### 2.3. ¿Cuál es la incidencia de la OMAM?

La OMAM es una enfermedad relativamente nueva y poco común, por tanto no se estableció una relación directa en los primeros estudios de caso y controles. A pesar de que los primeros reportes de la complicación fueron realizados por tres cirujanos maxilofaciales en tres sitios diferentes de EE.UU., fue Marx, en una carta al editor, el que describió 36 casos de exposiciones óseas que no respondieron a tratamientos convencionales en pacientes que habían sido expuestos a pamidronato y zoledronato.<sup>18</sup> No fue sino hasta 2006 en que, en vigilancia posmarketing, Merck recibió reportes de 170 casos de osteonecrosis de los maxilares asociada a alendronato entre aproximadamente 20 millones pacientes-año (0,7 reportes por 10 000 pacientes-año de exposición). Novartis también recibió reportes: 352 casos de osteonecrosis de los maxilares entre 1,9 millones pacientes-año tratados con pamidronato, y 1719 casos entre 1,15 millones pacientes-año tratados con zoledronato.<sup>37</sup>

Los antirresortivos son medicamentos utilizados principalmente en el contexto de la osteoporosis y en pacientes con mieloma múltiple o metástasis ósea de tumores sólidos. Las exposiciones al medicamento son diferentes y, por tanto, la incidencia de la complicación también varía en cada escenario. Los reportes de la literatura muestran que la incidencia de OMAM varía de 0,8-11% en pacientes tratados con bisfosfonatos en el contexto de neoplasias malignas subyacentes,<sup>38</sup> mientras que en pacientes con osteoporosis la incidencia reportada está entre 0,01-0,04%.<sup>38</sup>

Las limitaciones en la información se deben a la falta de estudios disponibles, y de un código específico en la Codificación Internacional de Enfermedades (CIE); a la baja notificación en los sistemas de vigilancia de los fármacos; a la falta de protocolos que profundicen en medidas de prevención de la enfermedad y a la imposibilidad de tener tasas de incidencia a largo plazo. Adicionalmente, dado que en la patogénesis de la complicación confluyen un gran número de factores (unos debidos al medicamento como el tiempo de exposición, dosis, vía de administración entre otros; y otros por factores locales, sistémicos e incluso factores genéticos), la incidencia de la complicación debe analizarse bajo la influencia de estos.<sup>39</sup>

Se ha observado una disminución en el número de casos reportados luego del 2012. Se piensa que esto se debe a la aparición de criterios estandarizados que permiten la definición y el diagnóstico de OMAM, por tanto, un mejor tamizaje pero también, por la instauración de medidas preventivas adecuadas antes de la iniciación del tratamiento farmacológico.<sup>40</sup>

## 3. Factores de riesgo para desarrollar OMAM

Existen tres grandes grupos de factores determinantes en el desarrollo de OMAM. Claramente, el uso de medicamentos es el más relevante. Las comorbilidades y algunas variantes genéticas son los otros factores (tabla 2).

### 3.1. Medicamentos

Estudios observacionales en pacientes oncológicos demuestran que el ácido zoledrónico comparado con pamidronato tiene un riesgo estadísticamente mayor de OMAM. Una comparación directa entre ácido zoledrónico y otros bisfosfonatos no ha sido posible por la ausencia de datos suficientes, y existe la posibilidad de que el riesgo sea menor con el uso de ibandronato y clodronato. Esto implicaría que ciertas características de los bisfosfonatos como la capacidad de fijación al mineral y permanencia en hueso o la potencia antirresortiva juegan un papel importante en el desarrollo de complicaciones.<sup>41</sup>

Otra variable en la etiopatogenia de la OMAM es la vía de administración, pues existen las opciones oral y parenteral. Existe un mayor riesgo cuando los medicamentos se administran por vía parenteral, como en el caso de pacientes con cáncer, en quienes las dosis y la duración de los tratamientos son significativamente más altas que en osteoporosis.<sup>42</sup>

Respecto a la duración del tratamiento con bisfosfonatos orales, en una revisión hecha por Palaska et al., la mayoría de los casos reportados se presentaron en pacientes con diagnóstico de osteoporosis tratados por períodos de tiempo prolongados.<sup>43</sup>

En cuanto al tiempo acumulado de exposición se ha encontrado que en el paciente con osteoporosis, independientemente de si el medicamento se administra por vía oral o parenteral, el riesgo de desarrollar la complicación es bajo durante los cuatro primeros años de tratamiento (0,1%), siempre y cuando no existan factores de riesgo adicionales. Luego de este tiempo, el riesgo aumenta a 0,21%.<sup>20</sup> En el caso del paciente oncológico, el riesgo es mayor desde el primer momento pues está expuesto a otros medicamentos que son tóxicos para el hueso, tiene un compromiso inmunológico mayor y la exposición es más alta, ya que tanto la dosis como la frecuencia de los antirresortivos es mayor que en el paciente con osteoporosis.<sup>44</sup>

Palaska et al. describen que el tiempo mínimo para la aparición de OMAM está entre 1,8 años y 10 meses para el ácido zoledrónico, y entre 2,8 y 1,5 años para el pamidronato.<sup>43</sup> No obstante, después de las extracciones dentarias se han reportado casos de osteonecrosis de los maxilares después de la administración de pocas dosis del medicamento.<sup>43</sup>

En cuanto a los procedimientos quirúrgicos dentoalveolares, se observa que las necesidades de cicatrización posquirúrgica en un hueso cuyo proceso de recambio se encuentra alterado son un factor necesario para que se presente necrosis, pero el nivel de riesgo dependerá del grado de bloqueo del recambio óseo ejercido por cada medicamento.<sup>45</sup>

El procedimiento que más se asocia a la osteonecrosis de los maxilares es la exodoncia.

Este puede convertirse en una variable de confusión pues es el procedimiento quirúrgico empleado para eliminar focos infecciosos en la boca (periodontales y/o endodónticos).<sup>46</sup> Por ejemplo, Bagan et al. realizaron un estudio en el que se demostró que el 60% de los casos implicados en la OMAM ocurrieron después de una extracción dental.<sup>47</sup>

El tratamiento simultáneo entre un antirresortivo y un fármaco biológico de última generación, como los antiangiogénicos o los inhibidores de la tirosina quinasa, también se ha asociado con la aparición de OMAM; se han reportado casos de osteonecrosis de los maxilares asociada al uso de bevacizumab, sunitinib y sorafenib.<sup>48-50</sup>

### 3.2. Comorbilidades

El papel que desempeñan la inflamación y la infección local en el riesgo de OMAM queda evidenciado en los múltiples estudios en los que se ha sometido a los pacientes a programas de educación, en los cuales se fomentan técnicas de higiene oral eficientes que reducen el conteo bacteriano, junto con la eliminación de focos infecciosos, previas a la administración del antirresortivo con resultados impactantes en la reducción del riesgo de desarrollar OMAM.<sup>51-53</sup> Esto se confirma por el hecho de que entre el 79-84% de todos los casos de osteonecrosis de los maxilares se presentan concomitantemente con enfermedad periodontal.<sup>51</sup> Esta se define como la destrucción de los tejidos de soporte de los dientes por procesos inflamatorios en respuesta a la invasión bacteriana de la cavidad oral. El compromiso inicial se da en la zona gingival que rodea el cuello del diente con la subsecuente diseminación al tejido

óseo de soporte, lo que conduce a la destrucción del mismo. Dado que la enfermedad periodontal es más prevalente en mayores de 40 años, esta se convierte en un factor de confusión al momento de realizar análisis estadísticos de asociación entre las dos patologías.<sup>54</sup>

Existen diferencias anatómicas entre el maxilar y la mandíbula que determinan un compromiso diferencial. Se ha reportado una incidencia del 73% en la mandíbula, del 22,5% en el maxilar y del 4,5% en los que hay compromiso en ambos.<sup>5,20</sup>

Otro factor local claramente identificado es el uso de prótesis removibles. En un estudio de 1621 pacientes oncológicos se evidenció que el uso de estos aditamentos protésicos duplicó el riesgo de OMAM.<sup>55,56</sup>

Se ha mencionado a la diabetes mellitus, la anemia, el cáncer, el tabaquismo y la artritis reumatoidea como patologías que incrementan el riesgo de desarrollar osteonecrosis de los maxilares.<sup>47,57-59</sup> Sin embargo, la pregunta es si estas enfermedades *per se* son capaces de inducir necrosis de los maxilares o si, por otro lado, es el efecto de ellas sumado a sus tratamientos (consumo crónico de corticoides en el caso de la artritis reumatoidea) los que aumentan el riesgo de que se desarrolle la complicación. La evidencia al respecto es escasa.<sup>53</sup>

### 3.3. Susceptibilidad genética

En este tema el número de estudios es escaso. Se han obtenido resultados que asocian la expresión de un gen candidato que predispone a mayor riesgo de osteonecrosis de los maxilares.<sup>60</sup> Contamos con un

estudio que incluye 94 pacientes con osteonecrosis de los maxilares en el que se sugiere que existen posibles polimorfismos en el complejo mayor de histocompatibilidad clase II que aparentemente representan un factor de riesgo genético para el

desarrollo de esta patología.<sup>61</sup> Se han identificado genes involucrados con la vía de señalización WNT y con la vía de la farnesyl pirofosfato sintasa, los cuales incrementan también el riesgo; sin embargo, la información disponible es escasa.<sup>62</sup>

**TABLA 2.**  
Resumen de factores de riesgo para desarrollar OMAM.<sup>63</sup>

Factor	Descripción
Edad	≥55 años
Medicamentos	Bisfosfonatos orales
	Bisfosfonatos intravenosos
	Denosumab (inhibidor del RANKL)
	Bevacizumab
	Pazopanib
	Sunitinib
	Sorafenib
	Inhibidores de mTOR
	Glucocorticoides
Otras quimioterapias	
Radiación	Radioterapia en cabeza y cuello
Noxas dentales	Enfermedad periodontal
	Mala higiene oral
	Prótesis mal ajustadas
	Exodoncias
Malos hábitos	Implante dental
	Tabaquismo
Comorbilidades	Diabetes mellitus
	Anemia
	Artritis reumatoidea
	Diálisis
	Terapia con eritropoyetina
Genético	Cáncer
	Genes relacionados con recambio óseo y el colágeno

Adaptado de: Svejda B et al. Wien Med Wochenschr. 2016 Feb;166(1-2):68-74.



## 4. Medicamentos implicados en la OMAM

### 4.1. ¿Cuáles medicamentos están implicados en la OMAM?

Los antirresortivos son el grupo de medicamentos asociados al mayor número de casos de osteonecrosis de los maxilares. No obstante, existen reportes de otros medicamentos que usados en monoterapia o en combinación con los antirresortivos se han asociado a la presencia de hueso expuesto en los maxilares. El informe del *College of Pharmacy, Dentistry, and Medicine* de la Universidad de Florida describe los casos de OMAM reportados ante el Sistema de Reporte de Eventos Adversos de la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA, por sus siglas en inglés). Allí se estiman las *odds ratios* de OMAM debidas a medicamentos posiblemente asociados a esta complicación. Se incluyeron bisfosfonatos, inhibidores del RANKL, antiangiogénicos e inhibidores de mTOR.<sup>40</sup>

La **tabla 3** contiene el número de casos asociados a los diferentes medicamentos del total de los 17 119 casos de OMAM.<sup>40</sup>

Existen 6 casos reportados en la literatura sobre osteonecrosis de los maxilares en pacientes que no han recibido bisfosfonatos, denosumab, o medicamentos antiangiogénicos. Estos casos considerados “raros” se asociaron al tratamiento con corticosteroides, infección, trauma, quimioterapia y desórdenes de la coagulación.<sup>64</sup> La artritis reumatoidea estuvo presente en 3 de los 6 casos. Estos pacientes recibieron medicamentos normalmente usados para el tratamiento de esta patología como prednisona, metotrexate, etanercept, adalimumab y rituximab, los cuales comprometen la cicatrización y pueden asociarse a lesiones en la boca idénticas a las de la OMAM.<sup>64</sup>

**TABLA 3.**

Casos asociados a diferentes medicamentos responsables de osteonecrosis de los maxilares.<sup>40</sup>

Bisfosfonatos	Inhibidor RANKL	Agentes antiangiogénicos	Inhibidores de mTOR
Zoledronato: 11 490 (67,1%)	Denosumab: 1184 (6,9%)	Bevacizumab: 703 (4,1%)	Everolimus: 84 (0,5%)
Alendronato : 7307 (42,7%)		Sunitinib: 418 (2,4%)	Temsirolimus: 28 (0,2%)
Pamidronato: 5251 (30,7%)		Sorafenib: 90 (0,5%)	
Risedronato: 827 (4,8%)		Pazopanib: 10 (0,1%)	
Ibandronato: 786 (4,6%)		Axitinib: 9 (0,1%)	
Clonodrato: 33 (0,2%)			
Etidronato: 28 (0,2%)			

Adaptado de: Zhang X et al. *J Bone Miner Res.* 2016 Feb;31(2):336-40.

### 4.2. ¿Existen diferencias entre los antirresortivos para la aparición de la OMAM?

En el riesgo de osteonecrosis de los maxilares se deben establecer diferencias entre los bisfosfonatos de baja y alta afinidad para la osteoporosis. Existe un sesgo de selección en la mayor utilización del alendronato y el zoledronato, dado que existe una diferencia en cuanto a potencia, dosis, duración del tratamiento y afinidad por los sitios de mayor remodelado y el tipo de hueso.<sup>57,59,65-68</sup>

Los medicamentos más implicados en desarrollo de OMAM son los aminobisfosfonatos, principalmente intravenosos. En pacientes oncológicos, se utilizan antirresortivos potentes con dosis más frecuentes y dosis acumuladas más altas, lo que hace que en ellos la prevalencia de OMAM sea mayor que en pacientes con osteoporosis.<sup>57,59,65-68</sup> La incidencia de OMAM en pacientes con bisfosfonatos intravenosos para la osteoporosis varía de 0 a 90 en 100 000 pacientes-año.<sup>69</sup>

En el estudio pivotal de ácido zoledrónico (HORIZON) que involucró 7765 pacientes que recibieron ácido zoledrónico de 5 mg o placebo por 3 años, solo ocurrió un caso de OMAM en cada brazo de tratamiento. En los dos pacientes, los cuales tenían factores de riesgo adicionales (prednisolona en el brazo de placebo y diabetes con absceso dental en el paciente que recibió zoledronato), se resolvió su situación con antibiótico y desbridamiento.<sup>72</sup>

Se evaluaron estudios adicionales sobre el tratamiento con ácido zoledrónico en busca de posibles casos de OMAM:

- HORIZON RFT con 2127 sujetos con fractura previa de cadera reciente.<sup>71</sup>
- *Glucocorticoid-Induced Osteoporosis Trial* que involucró 833 sujetos y comparó zoledronato de 5 mg con risedronato de 5 mg.<sup>72</sup>
- *Male Osteoporosis Trial* con 302 sujetos que recibieron zoledronato de 5 mg cada año o alendronato de 70 mg oral por semana.<sup>73</sup>
- *Prevention of Osteoporosis Trial* que evaluó 581 sujetos con ácido zoledrónico de 5 mg por año frente a placebo.<sup>74</sup>

En estos estudios la incidencia de OMAM adjudicada fue <1 en 14200 tratamiento-paciente-año con ácido zoledrónico de 5 mg intravenoso.<sup>75</sup>

Recientemente en los estudios de extensión de denosumab se han encontrado casos de OMAM asociados:

- En pacientes prescritos con denosumab, el rango de incidencia de OMAM es de 0-30,2 por 100 000 pacientes-año.<sup>76</sup>
- En el estudio pivotal de denosumab (FREEDOM), con 7808 no se presentaron casos de OMAM en 3 años.<sup>77</sup>
- En el estudio de extensión del FREEDOM, con denosumab en mujeres posmenopáusicas con osteoporosis, se presentaron 8 casos de osteonecrosis de los maxilares de 4550 participantes.<sup>78</sup>

De los datos disponibles, la incidencia de OMAM en pacientes con osteoporosis es muy baja, del orden de 0,15% a menos de 0,001% personas-año de exposición a bisfosfonatos o denosumab.<sup>76</sup>

En los reportes iniciales de OMAM de 2003 asociada a bisfosfonatos, la gran mayoría de

casos (>90%) ocurrieron en pacientes con mayor de bisfosfonato que la usada para tratar cáncer que recibieron una dosis 6 a 10 veces la osteoporosis.<sup>18</sup>

**TABLA 4.**

Comparativo de dosis de denosumab y ácido zoledrónico para osteoporosis y cáncer y su asociación con la OMAM.<sup>5,78,79</sup>

	Ácido zoledrónico	Bisfosfonatos orales (Alendronato)	Denosumab
Dosis en osteoporosis	5 mg IV c/año por 3-6 años	70 mg sc /semana por 3-5 años	60 mg sc /6 m por 5-10 años
Dosis en prevención eventos esqueléticos por cáncer	4 mg IV c/mes por 3 años	No aplica	120 mg sc c/mes por 3 años
OMAM: 89 de 5723 (NS) en cáncer	1,3%	No aplica	1,8%
OMAM en osteoporosis	0,017-0,35%	0,02%-0,1% (< 4 años) 0,21% (> 4 años)	0,04-0,3%

Adaptado de: Saad F et al. Ann Oncol. 2012;23:1341-7; Papapoulos S et al. Osteoporos Int. 2015 Dec;26(12):2773-83; Chan BH et al. Singapore Med J. 2018 Feb;59(2):70-75.

## 5. Grado de exposición que lleva a OMAM

### 5.1. ¿Cuál es la exposición a medicamentos que conlleva a OMAM en pacientes con osteoporosis?

El riesgo de osteonecrosis de los maxilares inducida por bisfosfonatos aumenta cuando la duración de la terapia supera los 3-4 años. En general, se estima que a partir de los cuatro años el riesgo se incrementa significativamente.<sup>38</sup>

La presentación de la OMAM es muy rara con el uso de bisfosfonatos por menos de 5 años de exposición.

Los pacientes con osteoporosis con una duración mayor y altas dosis de estos medicamentos se asocian a un mayor riesgo, aunque la correlación de OMAM y la dosificación acumulada de bisfosfonatos sigue siendo un tema controvertido.<sup>80</sup>

En pacientes que han sido expuestos a bisfosfonatos orales para el manejo de la osteoporosis, se ha estimado que el riesgo de desarrollar OMAM después de una extracción dental es del 0,5% (1 por cada 200).<sup>81</sup>

Los reportes de OMAM con la exposición a denosumab en osteoporosis son más limitados; sin embargo, se ha demostrado que con dos años de exposición la incidencia de OMAM es del 0,09% y del 0,2% después de 6 años de exposición.<sup>79,82</sup>

### 5.2. ¿Cuál es la exposición que conlleva a riesgo elevado de OMAM en pacientes con cáncer?

La OMAM fue descrita inicialmente en pacientes oncológicos y sigue siendo un evento adverso

asociado más frecuentemente en el contexto de cáncer; con una incidencia entre el 1-15%<sup>55,83-85</sup> debido a la administración de inhibidores de la resorción ósea más potentes, mayores dosis y mayor frecuencia en la aplicación. Últimamente se ha reportado que es diferente el riesgo con el uso de denosumab frente a ácido zoledrónico con una relación de 1,4:1 (p<0,05). La mandíbula en ambos casos es la localización más frecuente de aparición de OMAM.<sup>86-88</sup>

Se estima que el riesgo de OMAM en sujetos con cáncer expuestos a ácido zoledrónico es 50 a 100 veces mayor comparado con los sujetos con cáncer en el grupo placebo.<sup>20</sup> El riesgo de OMAM es mayor en el paciente oncológico que usa antirresortivos combinados con antiangiogénicos;<sup>89</sup> en el caso de uso concomitante de ácido zoledrónico y bevacizumab el riesgo es de 0,9% (9 casos por 1000).<sup>90</sup> Un estudio con ácido ibandronico oral en mujeres con cáncer de mama reportó una incidencia de 0,7%.<sup>91</sup> En los sujetos con cáncer expuestos a denosumab, el riesgo de OMAM va del 0,7 al 1,7%.<sup>92</sup>

Se estima que el riesgo de OMAM en sujetos con cáncer expuestos a denosumab es 50 veces mayor comparado con los sujetos con cáncer en el grupo placebo.<sup>89</sup> En los estudios reportados, la OMAM puede aparecer tan temprano como a los dos meses de inicio de tratamiento antirresortivo (denosumab o ácido zoledrónico), pero el riesgo aumenta con la exposición, en tiempo y/o dosis. La mediana de dosis es de 13 dosis (rango 2-99) y la mediana de tiempo de exposición es de 13 meses con rango de 2,1-92,6 meses.<sup>20, 93</sup>

Entre los pacientes expuestos a bisfosfonatos intravenosos para mieloma múltiple o cáncer, alrededor del 1% pueden desarrollar OMAM después del primer año de tratamiento, pero el riesgo incrementa en un 13% después del cuarto año de uso.<sup>94</sup>

El tiempo promedio de exposición para desarrollo de OMAM reportado en la literatura es de 12-24 meses para ácido zoledrónico, 19-30 meses para pamidronato y de 13-21,5 meses para ibandronato.<sup>55,57,94-96</sup>

## 6. Procedimientos dentales asociados al riesgo de OMAM

### 6.1. ¿Cuáles procedimientos dentales se asocian a riesgo de OMAM en pacientes que reciben antirresortivos o antiangiogénicos?

La cirugía oral es uno de los mayores factores de riesgo para OMAM. Según varios autores, 52-61% de los pacientes con OMAM reportaron extracciones dentales como el evento desencadenante.<sup>97</sup> El riesgo de OMAM en pacientes tratados con bisfosfonatos orales luego de una exodoncia es de 0,5%; mientras que en los pacientes oncológicos tratados con bisfosfonatos intravenosos el riesgo varía del 1,6-14,8%.<sup>98</sup> La OMAM es más frecuente en la mandíbula, al ocurrir en el 73% de los casos; en el maxilar ocurre el 22,5% y en un 4,5% están comprometidos ambos huesos.<sup>5</sup> Un factor adicional a considerar es que la exodoncia es el tratamiento quirúrgico dirigido a los dientes que presentan compromiso periodontal o endodóntico; esto se vuelve un factor de confusión, lo que ha llevado a plantear si la exodoncia es en realidad el factor desencadenante o simplemente expone el hueso necrótico subyacente al diente que se elimina.<sup>25,99</sup>

Otro factor local identificado es el trauma que ocasionan las prótesis totales o parciales removibles, pues al lesionar la mucosa exponen el hueso necrótico, que estando expuesto y contaminado no puede ser cubierto nuevamente por la mucosa.<sup>100</sup>

En el caso de los implantes dentales la evidencia es controversial, ya que muestra que los bisfosfonatos incrementan la estabilidad mecánica de los implantes

si se usan localmente, pero podrían incrementar el riesgo de OMAM cuando se usan sistemáticamente.<sup>101</sup>

Los implantes dentales están contraindicados en pacientes tratados con bisfosfonatos endovenosos según las guías de la AAOMS.<sup>102</sup> Dado que esta decisión dejaría sin posibilidades de rehabilitación a muchos pacientes con osteoporosis en tratamiento, Jacobsen *et al.* exponen que la colocación de implantes dentales estaría contraindicada en paciente oncológicos que reciben bisfosfonatos intravenosos (IV) como parte de su tratamiento, pero no en pacientes con osteoporosis que reciben bisfosfonatos orales o parenterales.<sup>103,104</sup>

Holzinger estudió el intervalo para el desarrollo de OMAM en pacientes a los que se les colocaron implantes dentales. El estudio incluyó tres grupos: implantes colocados antes del tratamiento con bisfosfonatos, implantes colocados durante el tratamiento con bisfosfonatos e implantes colocados luego del tratamiento, y observó un acelerado desarrollo de OMAM en implantes colocados durante o luego de la terapia con bisfosfonatos.<sup>105</sup>

Una revisión sistemática de 2014 que incluyó 8 estudios (6 retrospectivos y 2 prospectivos) con 1288 pacientes y 4562 implantes dentales mostró que a pesar de que la tasa de éxito de los implantes no tuvo relación con el consumo de bisfosfonatos, no hubo suficiente evidencia para determinar el efecto negativo que los bisfosfonatos podrían tener en la osteointegración.<sup>106</sup>



La conclusión de otra revisión sistemática del 2009 con un seguimiento de 1-4 años fue que la sobrevida de los implantes no fue afectada por los bisfosfonatos orales.<sup>107</sup>

Bell presentó un éxito del 95% en 101 implantes colocados en 42 pacientes que habían estado expuestos a bisfosfonatos por tiempos entre 6 meses a 11 años antes de la colocación de los mismos.<sup>108</sup> De igual manera, un estudio, en el que 515 implantes fueron colocados en 203 pacientes con osteoporosis tratada con bisfosfonatos, no mostró riesgo de pérdida de los implantes y no se

presentó ningún caso de OMAM en un periodo de seguimiento de 7 años.<sup>106,109</sup>

Debido que la evidencia en este campo no está basada en estudios clínicos aleatorizados controlados, y que la variabilidad de los estudios y sus resultados es grande, es la opinión del consenso que la decisión de colocar o no implantes debe basarse en un estudio individualizado del riesgo de cada paciente y se debe diligenciar un consentimiento informado que contemple el riesgo-beneficio del procedimiento (**Anexo 1**).

## 7. Salud oral para la prevención y el manejo de la OMAM

### 7.1. Posición del consenso respecto al abordaje de la salud oral

El abordaje multidisciplinario que proponemos en el que exista una continua comunicación entre el médico tratante y el cirujano permitirá, en los casos de pacientes que apenas van a iniciar su tratamiento, la implementación de medidas preventivas que disminuyan considerablemente el riesgo de complicaciones en pacientes con tratamiento antirresortivo. Por otro lado, en el caso de pacientes que durante su tratamiento antirresortivo requieran la realización de un tratamiento invasivo, se debe brindar un ambiente seguro en el que se implementen cambios en el tratamiento médico y se sigan los protocolos quirúrgicos que faciliten el proceso de cicatrización. Finalmente, en el caso de pacientes que ya presentan la complicación, es clave realizar un diagnóstico oportuno y un tratamiento que controle la infección, la inflamación, limite el daño, prevenga la aparición de nuevos focos de osteonecrosis de los maxilares y, lo más importante, brinde calidad de vida a cada uno de los pacientes.

#### 7.1.1. Recomendaciones para el manejo de pacientes en el consultorio médico

Es muy importante que desde el punto de vista médico se haga un seguimiento detallado de los efectos que el tratamiento tiene en la enfermedad de base y se realicen los ajustes en

la medicación cuando se vea que el medicamento no está logrando los objetivos planteados o cuando se vea que el efecto del medicamento está siendo excesivo (sobresupresión del recambio óseo).

Se debe explicar al paciente la importancia que tiene el control de la inflamación y el trauma a nivel de la cavidad oral en la disminución del riesgo de sufrir complicaciones y en cómo identificar signos de alarma que ameriten manejo de urgencia y de manera conjunta con el cirujano de confianza:

- Dolor mandibular o maxilar
- Alteración de la sensibilidad del labio inferior o el mentón
- Aparición de fístulas
- Secreción purulenta
- Exposiciones óseas

Es importante establecer el riesgo de complicaciones que tiene un paciente de acuerdo con una historia médica que incluya: pérdidas dentales, tratamientos restauradores extensos, colocación de implantes dentales, signos clínicos de mala higiene oral. Se debe insistir en la necesidad de control de todos estos factores locales lo más pronto posible. El consenso hace énfasis en que no es necesario retardar el inicio del tratamiento para osteoporosis, pero sí es prudente asegurarse que el paciente entienda el efecto de estas condiciones en el riesgo de desarrollar complicaciones maxilofaciales.

Se debe llegar a acuerdos de manejo conjunto con el cirujano para el beneficio y la seguridad del paciente.

Es importante que se tenga presente el impacto que las complicaciones tienen no solo en la calidad de vida del paciente sino en el logro de los objetivos terapéuticos propuestos. Asimismo, es fundamental tener una visión integral del paciente, lo cual a menudo se dificulta con el sistema de salud actual, ya que existen comorbilidades, medicamentos y hábitos que podrían potenciar la aparición de complicaciones.

### 7.1.2. Recomendaciones para el manejo de pacientes en el consultorio odontológico

Por otro lado, el cirujano o el odontólogo del paciente debe enfatizar los beneficios que la terapia con antirresortivos tiene en la prevención de fracturas y en la calidad de vida del paciente. Nunca debe modificar la prescripción que recibe el paciente sin dialogar previamente con el médico tratante y sin conocer el riesgo de fractura que

tiene el paciente. El riesgo de no cicatrización se debe incluir en el consentimiento informado para todo paciente con antirresortivos que requiera un procedimiento invasivo. Se debe procurar explicar al paciente unas técnicas de higiene oral que se adaptan a las necesidades del paciente y asegurarse de que el paciente esté en capacidad de realizarlas y que entienda la importancia que estas tienen en la prevención de complicaciones. Se debe dar manejo adecuado a cada una de las situaciones que se presenten buscando siempre el beneficio del paciente, siguiendo protocolos quirúrgicos seguros y siempre en íntima comunicación con el médico tratante. Se debe enfatizar la importancia de consumir calcio en la dieta, de la vitamina D (en los casos que la requieren) y del ejercicio sobre la salud ósea y la optimización de los efectos de los medicamentos sobre el esqueleto. Finalmente, tiene la responsabilidad de educar al paciente en el control de otras comorbilidades que pueden comprometer los resultados de su tratamiento médico y que potencian el riesgo de la osteonecrosis de los maxilares como la diabetes y el tabaquismo entre otras.

## 8. Prevención de la OMAM

La prevención de la osteonecrosis inicia desde edades muy tempranas, en gran parte impulsada a través de educación y de políticas públicas de promoción en salud encaminadas al mantenimiento de la calidad ósea; esto incluye medidas como promoción del consumo de lácteos, exposición solar controlada y práctica de ejercicios de impacto durante las dos primeras décadas de la vida con el fin de lograr la mayor acrescencia ósea posible. Posteriormente el objetivo es mantener la masa ósea ganada mediante la práctica de hábitos de vida saludable y el control de los factores que llevan al deterioro de esta. Lo ideal es que el uso de medicamentos que disminuyen el riesgo de fracturas fuera necesario lo más tarde posible en la vida; sin embargo, el panorama actual es que el deterioro de la masa ósea y el alto riesgo de fracturas hace necesario iniciar tempranamente el tratamiento médico y, al ser un proceso continuo, este generalmente tendrá una larga duración. Esto enfrenta a los profesionales en salud a dilemas terapéuticos, pues en ocasiones las opciones de tratamiento se agotan y se presentan complicaciones asociadas al uso crónico de medicamentos. Desde esta perspectiva y con la situación actual debemos evaluar qué medidas disminuyen el riesgo de OMAM.

En el 2017 se publicó una revisión sistemática en la que se analizaron 15 estudios (la mayoría de ellos eran series de casos) entre 559 revisados.<sup>110</sup> En uno de los estudios analizados, con 1243 pacientes con mieloma múltiple, la incidencia de OMAM disminuyó de 4,6-0,8 % con el uso de revisiones periódicas por el odontólogo y la implementación

de medidas de higiene oral efectivas. En un estudio retrospectivo, 57% de los pacientes a quienes se les realizaron exodoncias sin profilaxis antibiótica desarrollaron OMAM mientras que aquellos a los que se les hizo la profilaxis la incidencia de OMAM fue de 0%.<sup>111</sup>

### 8.1. Posición del consenso respecto a la prevención

Estas son las estrategias propuestas para la prevención de la OMAM en pacientes que reciben terapia antirresortiva en el contexto de osteoporosis o en el contexto oncológico.

- Clara explicación del riesgo de OMAM y la necesidad de una higiene oral efectiva.<sup>112</sup>
- Examen odontológico oral incluyendo imágenes complementarias según el caso antes de iniciar el tratamiento.<sup>113-115</sup>
- Odontología conservadora siempre que sea posible; además, las intervenciones odontológicas y protésicas deberían preceder el inicio de la terapia antirresortiva.<sup>20</sup> En este sentido consideramos importante en el consenso concientizar a nuestros pacientes y a la población en general la importancia de mantener una buena salud oral, para en caso de necesidad no tener que postergar el inicio de una terapia que en muchos casos no se puede posponer.
- Evitar el trauma ejercido sobre la mucosa oral por prótesis parciales o totales removibles desadaptadas.<sup>115</sup>
- Las exodoncias y cualquier otro procedimiento de cirugía oral deben ser realizadas con el uso de antibióticos antes, durante y después del

mismo y se debe realizar el cierre de tejidos blandos buscando cicatrización por primera intención.<sup>20, 114, 115-118</sup>

- Es importante el control odontológico regular (cada 6 meses) durante la terapia con antirresortivos.<sup>112, 114, 115</sup>
- Se debe suspender hábitos como el fumar y comorbilidades como la diabetes mellitus deben estar controladas.<sup>112</sup>
- Se debe revisar la indicación de continuar con la terapia antirresortiva a intervalos regulares.<sup>119</sup>

En el contexto del paciente oncológico que adicional al antirresortivo requiere el uso de antiangiogénicos es muy importante tener presente que este tipo de medicamento impide la cicatrización del tejido blando y del tejido óseo por lo que hay que, de común acuerdo con el oncólogo, suspender la administración de este, previo al procedimiento (el tiempo depende de la vida media del medicamento); y si la condición del paciente lo permite, esperar a que el tejido blando cicatrice y entonces reiniciar la terapia.

En el caso de los antirresortivos el concepto de *holiday* (suspensión temporal del medicamento) en pacientes que reciben bisfosfonatos orales es un tema controvertido. El consenso de la AAOMS del 2006 recomienda la interrupción del tratamiento tres meses antes de la intervención hasta tres meses después de esta, si la condición sistémica del paciente lo permite.<sup>120</sup> En la actualización del 2014 se redujo el período de *holiday* a 2 meses antes de la exodoncia y solo en

aquellos pacientes que han recibido bisfosfonato por más de 4 años.<sup>20</sup>

No hay evidencia de que la interrupción de los bisfosfonatos orales eliminen el riesgo de OMAM, adicionalmente la suspensión temporal de la medicación podría tener impacto negativo en la prevención de fracturas, por lo que se hace necesario evaluar la necesidad del procedimiento invasivo (que no existan opciones conservadoras), el riesgo de OMAM en cada caso particular y discutir la posibilidad de suspensión del antirresortivo con el médico tratante.<sup>121</sup>

Otra opción a analizar en el caso de paciente osteoporótico con alto riesgo de OMAM y alto riesgo de fractura, es si este paciente se beneficiaría del tratamiento con un osteoformador. Estos medicamentos tienen la ventaja de permitir la recuperación del hueso incluyendo los maxilares del daño acumulado durante la terapia antirresortiva. Tienen la desventaja de ser costosos, que su uso solo está aprobado por 24 meses y que están contraindicados en pacientes oncológicos.<sup>122</sup>

En el caso del denosumab es importante tener presente que no es recomendable su suspensión dado el efecto rebote que ya es conocido sobre la resorción ósea que aumenta el riesgo de fractura durante el primer año de suspensión. Lo que se recomienda en este caso es que si el procedimiento invasivo es inevitable, este debe realizarse a los 6 meses de la última dosis momento en el cual aumentan la resorción ósea y permite una mejor cicatrización.<sup>123</sup>

## 9. Marcadores de resorción

### 9.1. ¿Son útiles los marcadores de resorción para establecer el riesgo de OMAM?

La OMAM es una complicación asociada con el uso de terapias antirresortivas, ya sea con bisfosfonatos o denosumab. Marx *et al.* sugirieron que la cuantificación de los marcadores de resorción puede ser útil para el pronóstico.<sup>124</sup> Se presentaron los datos de 30 mujeres tratadas con bisfosfonato orales por baja densidad ósea que habían presentado posteriormente OMAM. 17 de estas mujeres seguían tomando bisfosfonatos orales en el momento de la aparición de la necrosis y tenían valores de C-telopéptido (CTX) de 30-102 pg/ml (media de 73 pg/ml). Después de 6 meses sin bisfosfonato, los valores de CTX fueron de 162-343 pg/ml (media 228 pg/ml), un aumento medio de 26 pg/ml/mes.

La OMAM sanó en todas las pacientes durante los siguientes 18 meses, y los autores concluyeron que esto estaba asociado causalmente con el aumento del recambio óseo.<sup>124</sup> Aunque esto es posible, ya que las pacientes ya no recibían bisfosfonatos, la hipótesis no se probó formalmente porque ninguna de las pacientes que continuaron con bisfosfonato fueron evaluadas.

No hubo correlación entre el CTX y la gravedad clínica en esta cohorte, ni en otros 60 pacientes con osteonecrosis de los maxilares que recibieron bisfosfonato intravenoso. Se concluyó que si el CTX es mayor a 150 pg/ml en pacientes que recibieron tratamiento oral con bisfosfonatos después de procedimientos quirúrgicos orales invasivos, estos pueden realizarse con un riesgo mínimo de osteonecrosis de los maxilares, aunque no hay datos que soporten esta afirmación (criterios de Marx: CTX

<100 pg/ml de alto riesgo, 100 a 150 pg/ml de riesgo moderado, y >150 pg/ml de riesgo mínimo).<sup>124</sup>

Aunque Bagan *et al.* no encontraron relación en 15 pacientes oncológicos,<sup>125</sup> Kwon *et al.* encontraron que los niveles de CTX ( $r=0,47$ ) se relacionaban con el número de lesiones de OMAM, y su grado de progresión, en 18 pacientes que recibieron terapia oral de bisfosfonato,<sup>126</sup> aunque los niveles de CTX no fueron diferentes de los de los pacientes tratados con bisfosfonato para osteoporosis sin OMAM.<sup>127</sup>

La utilidad de CTX ha sido evaluada respecto a su capacidad de predecir resultados en pacientes con OMAM. En los diferentes estudios, gran número de pacientes se encontraba "en riesgo" por los criterios de Marx.

Atalay *et al.* encontraron que CTX no predijo el pronóstico del tratamiento en 20 pacientes con cáncer, a pesar de un amplio rango de valores basales de CTX.<sup>128</sup>

Los niveles de CTX en los sujetos tratados con bisfosfonato han sido evaluados como un predictor de riesgo de OMAM después de la cirugía oral. Kunchur *et al.* midieron el CTX en 222 usuarios de bisfosfonatos sometidos a extracciones. Solo un paciente desarrolló OMAM y tenía un nivel moderado de CTX (126 pg/ml).<sup>129</sup> Lee y Suzuki evaluaron el CTX en 54 pacientes tratados con bisfosfonatos orales sometidos a cirugía oral, y a pesar de una amplia gama de valores CTX antes de la cirugía (39 a 330 pg/ml; media de 161 pg/ml), ningún paciente desarrolló OMAM.<sup>130</sup>



De manera similar, O'Connell *et al.* midieron los valores de CTX en 23 pacientes que recibían bisfosfonatos, 21 con osteoporosis y 2 con cáncer, antes de la cirugía oral (rango CTX, 50 a 370 pg/ml, media de 180 pg/ml). Después de 5 meses de observación, ningún paciente había desarrollado OMAM.<sup>131</sup>

Tal vez el mejor ejemplo de la no consistencia de la relación entre CTX y el desarrollo de OMAM es el estudio HORIZON, con un caso de osteonecrosis de los maxilares en 5903 pacientes tratados con ácido zoledrónico, y un segundo caso en los sujetos tratados con placebo 5140.<sup>75</sup> En este estudio, el 43% de los pacientes tenían CTX sérico por debajo de los 100 ng/ml, 6 meses después de recibir ácido zoledrónico, por lo tanto, casi la mitad de los pacientes hubiera sido considerado en "alto riesgo" por los criterios de Marx; sin embargo, el riesgo de osteonecrosis de los maxilares no fue mayor que en el grupo placebo. La muy baja incidencia de OMAM en los sujetos con osteoporosis indica que incluso estudios muy grandes son insuficientes para responder a esta pregunta o bien que definitivamente no hay asociación entre el marcador de resorción y el desarrollo de OMAM.

Pocos otros biomarcadores de recambio óseo han sido evaluados para el desarrollo de la OMAM y pocos se han considerado útiles en la toma de decisiones sobre el riesgo individual de esta complicación. Un estudio encontró que ni el N-Telopéptido (NTX) ni la fosfatasa alcalina se asociaron con el desarrollo de OMAM.<sup>132</sup> Lehrer *et al.* realizaron dos estudios y no encontraron una asociación de OMAM con CTX, NTX, fosfatasa alcalina ósea, u osteocalcina.<sup>133, 134</sup>

## 9.2. Posición del consenso

En vista de todo lo anterior, si bien el CTX bajo es un reflejo de los recientes efectos de tratamientos antirresortivos, los datos actuales no le atribuyen un papel útil en el manejo de pacientes en riesgo de OMAM ni en los que ya la padecen. Por lo tanto, no se recomienda su uso, teniendo en cuenta el costo-beneficio, ya que este examen puede costar alrededor de \$200.000 en Colombia (equivalentes a 70-80 USD a la fecha) y no es cubierto por el plan obligatorio de salud.

Los marcadores de resorción no han sido recomendados como examen de diagnóstico por ninguna guía mundial de diagnóstico y manejo de la osteoporosis, así como tampoco en el II Consenso Colombiano de Osteoporosis Posmenopáusica de 2017.<sup>135</sup> Su uso rutinario en el seguimiento de la respuesta al tratamiento tampoco ha sido recomendado, a pesar de que su utilidad es evidente para la evaluación de la adherencia al tratamiento y de la respuesta antirresortiva (cuando se reduce en un 30% a los 6 meses) y que puede ayudar a detectar osteoporosis secundaria concomitante.<sup>136-138</sup>

El consenso no considera útiles los marcadores de resorción en la predicción de la aparición de OMAM en pacientes con medicamentos asociados. Sin embargo, en escenarios seleccionados como pacientes de más alto riesgo por su tiempo de exposición (más de 4 años con antirresortivos), uso de corticoides, condiciones clínicas como diabetes mellitus, tabaquismo y cáncer, se puede poner a consideración del médico y odontólogo tratantes, siempre teniendo en cuenta que no hay un valor determinado y confiable de predicción.

## 10. Uso de teriparatida en OMAM

Teriparatida es una parathormona recombinante humana que es usado como medicamento osteoformador; actúa como resortivo del hueso viejo y también como formador óseo, si bien este último efecto es el predominante.<sup>139</sup>



Existen reportes de casos que involucran el uso *off label* de teriparatida en el manejo de OMAM, como terapia coadyuvante del antibiótico y las medidas locales, por ser osteoformador. Normalmente, teriparatida está aprobada para tratamiento de osteoporosis. En un reporte de 10 casos 8 mejoraron los síntomas y la progresión del secuestro.<sup>140</sup>

Aunque el manejo conservador es una opción en los estadios tempranos de la enfermedad, en pacientes con OMAM estadio 3 la única alternativa es una cirugía compleja, de una eficacia condicionada y que probablemente implique una reconstrucción, que tiene secuelas no solo funcionales, sino estéticas y psicológicas. Así que se ha documentado el uso de teriparatida junto con el tratamiento antibiótico, enfoque que logra una mejoría clínica desde la primera semana de tratamiento, y cicatrización completa a partir de los 3 meses y hasta los 6 meses.<sup>141</sup>

Algunos casos han utilizado teriparatida semanal pero lo recomendado es su uso diario en dosis de 20 mcg/día y completar los dos años de tratamiento si se trata de una osteoporosis que estaba en tratamiento con antirresortivos y se decide hacer terapia secuencial.<sup>142</sup>

El manejo con teriparatida en pacientes oncológicos es más controvertido que en aquellos con osteoporosis, pues tiene contraindicación en pacientes con cáncer, historia de radiación esquelética o metástasis óseas activas, por lo tanto no se recomienda en estos casos.<sup>143</sup>

El consenso recomienda, para tomar la decisión terapéutica de usar teriparatida, que:

- Si se trata de un paciente con osteoporosis con tratamiento previo con antirresortivos, se hace el *switch* o terapia secuencial y la dosis recomendada es 20 mcg/día por 24 meses, sin necesidad de junta.
- Si se trata de un paciente con osteoporosis que no ha recibido previamente antirresortivos y la única indicación es para manejo de la OMAM, o si es un paciente con cáncer, debe realizarse junta de especialistas, pues es una indicación *off label*.

## 11. Escenarios para la prevención la prevención y el manejo de la OMAM

En cuanto a los escenarios posibles, el grupo estuvo de acuerdo en que el abordaje para la prevención y el manejo de la OMAM es multidisciplinario y que las decisiones deben ser tomadas en conjunto entre el médico y el odontólogo tratante.

Es muy importante que el paciente conozca los beneficios del tratamiento con antirresortivos y/o antiangiogénicos y que tenga claro que los beneficios superan los riesgos y que estos disminuyen considerablemente si se controlan las comorbilidades y se optimizan las condiciones de la cavidad oral. En caso de que se presente la OMAM, existen opciones de manejo. El diagnóstico precoz y una estrecha comunicación entre los tratantes facilitará su manejo, lo que permitirá controlar efectivamente los síntomas, evitar la progresión de la lesión y aportar elementos que mejoren la calidad de vida del paciente.

### 11.1. Escenarios de prevención

#### 11.1.1. Paciente con osteoporosis que no ha sido expuesto a antirresortivos con o sin comorbilidades

El primer escenario tiene en cuenta un paciente que se beneficiará del tratamiento con antirresortivos para su osteoporosis u osteopenia, que no ha sido manejado previamente con estos medicamentos y que además no tiene comorbilidades o factores de riesgo, como el consumo de antiangiogénicos ni el consumo crónico de corticoides, entre otros.<sup>5,91,144</sup> Este paciente, se beneficiará de una

cita con su odontólogo en el que se expliquen claramente técnicas de higiene oral, una técnica de cepillado que se adapte a sus necesidades y el uso adecuado de la seda dental, los enhebradores y los cepillos interproximales.<sup>91,145-149</sup> En esta cita, se debe, además, evaluar las necesidades de tratamiento odontológico y elaborar un plan en el que se garanticen tratamientos predecibles a largo plazo y se dé estabilidad oclusal. También se debe considerar si es necesario realizar placas estabilizadoras oclusales o neuromiorrelajantes que controlen el bruxismo y protejan las estructuras dentomaxilofaciales disminuyendo el trauma sobre las mismas.<sup>5,113,114,150</sup> El registro imagenológico inicial debe ir a criterio del odontólogo tratante, enfocado en descartar la presencia de focos infecciosos. Es importante recordar que las imágenes planas por la superposición de imágenes pueden enmascarar lesiones inflamatorias que estén destruyendo el hueso por lo que se sugiere, en caso de sospecha, el uso de imágenes tomográficas.

La aplicación del tratamiento odontológico y la eliminación de focos infecciosos puede llevarse a cabo paralelamente a la iniciación del tratamiento médico, pues la dosis acumulada en estos primeros años no es alta, lo que permite recambio y cicatrización ósea. Es muy importante indicarle al paciente llevar un registro que incluya la fecha de inicio del medicamento, el nombre y la dosis que va a recibir. Se deben programar seguimientos en los que se verifiquen las condiciones de la cavidad oral, en especial el control de la inflamación

gingival. Los intervalos de las visitas dependerán de cada caso particular.

Igualmente, es importante educar al paciente en cuanto al consumo de calcio en la dieta y, según los niveles de vitamina D, evaluar la necesidad de suplementación. Se deben explicar los beneficios del ejercicio para la salud ósea y sugerir la práctica de alguna actividad física.

En el paciente con comorbilidades, es necesario establecer a juicio clínico qué impacto tendrá la enfermedad asociada en el proceso de cicatrización ósea, en caso de requerirse un procedimiento invasivo. Comorbilidades como diabetes mellitus, anemia, entre otras deben controlarse lo mejor posible por parte del médico y debe recomendarse el abandono del hábito de tabaquismo. En el caso de los glucocorticoides, se debe explicar al paciente el efecto que este medicamento tiene en el proceso de cicatrización ósea, pero dado el deterioro rápido de la masa ósea y el riesgo de fracturas en este grupo de pacientes, no se debe posponer el tratamiento antirresortivo y, a juicio del médico, iniciar tratamiento con un osteoformador.

En este escenario, dado el bajo riesgo de desarrollar OMAM, se pueden realizar tratamientos invasivos en cavidad oral sin necesidad de retardar o suspender el tratamiento médico instaurado.

#### 11.1.2. Paciente que ya ha iniciado el tratamiento con antirresortivos para la osteoporosis

Los pacientes que ya han iniciado el tratamiento para osteoporosis con antirresortivos, según resultados de reportes en la literatura presentan un riesgo bajo de desarrollar OMAM luego de realizar

un procedimiento quirúrgico dentoalveolar. Esto, siempre y cuando el tiempo de tratamiento sea menor a cuatro años y la técnica quirúrgica y el control microbiológico de la cavidad oral (uso de enjuagues antibacterianos y antibióticos) se realice de la manera indicada. En este caso no se debe suspender el antirresortivo.<sup>151</sup> A pesar del riesgo bajo, el consenso hace énfasis en la importancia de incluir el riesgo de OMAM en todo consentimiento informado que se diligencie para este tipo de procedimientos.

En el caso de pacientes que llevan más de cuatro años bajo tratamiento con antirresortivos o que lleven menos pero tengan comorbilidades (como el consumo simultáneo de antiangiogénicos, o corticoides),<sup>5,91</sup> es importante seguir un protocolo quirúrgico (alveolectomía o regularización de rebordes y rotación y avance de colgajos para facilitar cicatrización por primera intención del tejido blando, cubriendo el hueso y aislandolo del medio oral) y un control bacteriano que disminuyan el riesgo de desarrollar OMAM. No es necesario ni prudente suspender la medicación antirresortiva previo a la realización de estos procedimientos, pero es imprescindible la suspensión del antiangiogénico, ya que no permiten la cicatrización de los tejidos. Debe quedar claro que no se puede suspender el medicamento sin llegar a un acuerdo con el médico tratante y el tiempo de suspensión debe ser solo el necesario para lograr la cicatrización del tejido blando que aisle el hueso del medio oral.

En el caso de denosumab que se aplica cada 6 meses y que no tiene permanencia en hueso, los marcadores de resorción vuelven a valores de la línea de base a partir de los 9 meses desde la última dosis, por lo que, se recomienda esperar a

una fecha próxima a la aplicación de la siguiente dosis que podría posponerse hasta realizar el procedimiento de la manera indicada y luego de lograr la cicatrización de los tejidos blandos (15 días) proceder a la aplicación de la siguiente dosis.

En el caso de un paciente en el que la dosis de denosumab se aplicó recientemente (menos de 6 meses) y presenta una agudización de un foco infeccioso que requiere tratamiento, se sugiere hacer tratamientos no invasivos (manejo médico, tratamientos de conductos aislando la raíz y dejándola sumergida) que permitan controlar el foco infeccioso hasta su eliminación quirúrgica que se hará cumplidos los 6 meses de la última dosis.<sup>152</sup>

En el caso de bisfosfonatos se debe analizar junto al médico tratante, según el riesgo de cada paciente, si por tener bajo riesgo de fractura aplica para vacaciones terapéuticas o *holiday* (después de 3 años de tratamiento para zoledronato y 5 años para alendronato), y esto da un tiempo para la recuperación del recambio óseo el tiempo depende de cada medicamento y se podrá realizar el procedimiento invasivo.

Desafortunadamente, a diferencia de lo que sucede con denosumab, la resolución de la acción antirresortiva de los bifosfonatos es más complicada. Para el risedronato, los marcadores de resorción, como N telopéptido urinario y fosfatasa alcalina, volvieron al nivel de placebo hasta un año después de suspender el risedronato.<sup>153</sup> Para el alendronato y el ácido zoledrónico, los marcadores vuelven a la línea de base durante muchos años después de interrumpir la terapia.<sup>119</sup> Una dosis de ácido zoledrónico reduce el CTx durante los siguientes dos años.<sup>154,155</sup> El estudio de Grey et al

muestran efectos continuos en los marcadores de resorción hasta 5 años después de una dosis única de 5 mg de ácido zoledrónico.<sup>156</sup>

Si el paciente es de alto riesgo y requiere tratamiento de extensión o secuencial con bisfosfonatos (es decir, no es candidato a vacaciones terapéuticas), los marcadores de resorción, aún con una sola dosis, pueden permanecer bajos durante 2 a 5 años por la permanencia en hueso del bisfosfonato. Por eso, no está indicado suspender el medicamento antes del procedimiento dental. La Asociación Dental Americana no recomienda interrumpir la terapia antes de un procedimiento dental invasivo. En cambio, lo aconsejable corregir la higiene bucal deficiente antes de la cirugía oral invasiva y el uso de terapia antimicrobiana intraoral en el momento del procedimiento es la forma de reducir el riesgo de OMAM en pacientes que reciben bisfosfonatos.<sup>157</sup>

Luego de cuatro años de tratamiento médico con el antirresortivo, el riesgo de desarrollar OMAM aumenta,<sup>151, 158</sup> y, a pesar de ser mínimo, es importante que el paciente sepa que debe esforzarse por mantener un adecuado control bacteriológico de su cavidad oral y que si requiere un tratamiento invasivo que toque la unión dentoalveolar debe seguirse un protocolo quirúrgico especial.<sup>159</sup>

### 11.1.3. Paciente oncológico que requiere antirresortivos como parte de su tratamiento

Dado que la OMAM es una complicación que depende de la dosis y la potencia del medicamento administrado, en el paciente oncológico, que además requiere en muchos casos el consumo de medicamentos coadyuvantes como antiangiogénicos

y corticoides, el riesgo a desarrollar OMAM está presente desde el principio.<sup>160</sup>

En este caso es ideal ser radicales y eliminar todo foco infeccioso activo y potencial a corto y mediano plazo antes de iniciar el tratamiento y realizarlo en el menor tiempo posible, con el fin de permitir que los tejidos blandos cicatricen y el paciente pueda iniciar su tratamiento, siempre y cuando las condiciones sistémicas del paciente lo permitan.<sup>20</sup>

Si el tratamiento médico debe iniciarse de inmediato, se debe esperar a que las condiciones médicas permitan la realización de los procedimientos de eliminación de focos infecciosos. Entre más rápido, menor dosis acumulada y menor riesgo de no cicatrización. De nuevo, se debe insistir en la educación del paciente en técnicas y maniobras que le permitan mantener su cavidad oral con la menor inflamación local posible. En cuanto a la colocación de implantes de osteointegración, dada la suma de factores que aumentan el riesgo de no cicatrización ósea y a que es un tratamiento a largo plazo en el que prima el control de la enfermedad de base el consenso considera prudente abstenerse de colocarlos hasta que la condición se estabilice, la enfermedad se controle y con base en un análisis personalizado se determine que el paciente presenta un riesgo razonable de ser rehabilitado de manera exitosa. Esto significa evaluar las condiciones óseas locales y sistémicas del paciente.

Si el paciente ya inició su tratamiento y lleva un tiempo en el mismo y presenta una agudización de un foco infeccioso en boca, es necesario, por un lado, controlar la infección, que según el nivel de inmunosupresión podría progresar rápidamente comprometiendo al paciente sistémicamente, lo

que lo pone en riesgo de complicaciones mayores. El foco por sí solo podría desencadenar en una osteomielitis y osteonecrosis. Por otro lado, realizar el procedimiento en condiciones sistémicas críticas podría desencadenar en las mismas complicaciones. Por esto, se debe buscar en cada caso particular la solución más segura para el paciente, minimizando los riesgos, y estar preparados para manejar las complicaciones que podrían derivar del manejo. Esto solo se puede hacer manteniendo una estrecha comunicación con el médico tratante.

Si es posible manejar conservadoramente el foco eliminando la infección se debe hacer. Esto significa tratamiento de conductos de las raíces y aislamiento de las mismas con una restauración que selle la entrada a los conductos.<sup>161</sup> Si esto es imposible es necesario proceder a eliminar quirúrgicamente el foco dando tratamiento antimicrobiano antes, durante y después; además de eliminar el hueso contaminado y las espículas óseas susceptibles a necrosis o que traumatizan el tejido blando, lo que busca un cierre por primera intención de los tejidos blandos.<sup>162</sup> En algunos casos es imposible e incluso peligroso suspender los antirresortivos, pero se puede manejar de común acuerdo con el oncólogo la suspensión de antiangiogénicos para permitir la cicatrización de los tejidos blandos que es crucial para evitar OMAM.

## 11.2. Escenarios de manejo en pacientes con osteonecrosis de los maxilares instaurada

### 11.2.1. Estadio 0

En el caso de los que están en estadio 0, es decir aquellos pacientes con dolor "sordo" mandibular, que pueden presentar movilidad de algún diente



sin que exista una causa para tal movilidad, con parestesia del labio o el mentón " signo de Vincent" <sup>20</sup> o signos radiográficos inespecíficos como pérdida de la lámina dura, ensanchamiento del espacio de ligamento periodontal, esclerosis ósea alrededor de las raíces de los dientes, entre otros, es prioritario descartar otras patologías locales que estén generando esa sintomatología y que establezcan un diagnóstico diferencial con la OMAM.

Se tiene reportes de que aproximadamente el 50% de estos pacientes progresan a un estadio 1, 2 o 3 de OMAM. <sup>163, 164</sup> Se debe enfatizar en las medidas que disminuyan la inflamación local y el trauma dentoalveolar y esto debe ser vigilado de cerca. <sup>20</sup> Aunque el diente móvil es una tentación para el odontólogo tratante es necesario abstenerse de eliminarlo y se debe evaluar su condición periodontal y endodóntica y, en lo posible, darle un manejo conservador. Se hace énfasis en que en muchos casos el origen del problema no es el diente sino el hueso alveolar de soporte, en estos casos eliminar el trauma sobre el hueso afectado de un diente móvil, inmovilizando con el uso de una férula en resina, mejora la sintomatología y la incomodidad del paciente.

Existe una tendencia actual a considerar la OMAM como una forma de osteomielitis crónica supurativa o no, <sup>165</sup> por lo que consideramos muy importante en esta fase descartar la posibilidad de esta y si se sospecha iniciar manejo con antimicrobianos específicos.

En cuanto a la suspensión o no del antirresortivo en este escenario, dependerá de la evaluación individual de cada caso, en el contexto de osteoporosis tiene la opción de un *holiday*, o de la

utilización de un osteoformador, que permita la renovación ósea con efectos en todo el esqueleto incluyendo la zona dentoalveolar. En el caso del paciente oncológico se debe evaluar el riesgo-beneficio de la suspensión del antirresortivo teniendo en cuenta que en este escenario, el beneficio no es en la supervivencia del paciente sino en la disminución del riesgo de eventos esqueléticos asociados que causan dolor, limitación funcional y comprometen la calidad de vida del paciente.

### 11.2.2. Estadio 1

En la fase 1, en la que existe el hueso expuesto pero no hay signos de infección activa ni dolor, se debe seguir el manejo descrito por la AACOM que indica realizar control microbiológico con enjuagues bucales, paralelo a todas las medidas de control de inflamación antes descritas. Si existen bordes óseos cortantes o muy contaminados se deben eliminar y la idea en esta fase es facilitar la formación de un sequestro a través del cual el paciente elimine el hueso necrótico más contaminado, por lo que es importante un seguimiento cercano ya que en caso de identificar dicho sequestro se debe eliminar. En muchos casos cuando el sequestro es eliminado espontáneamente, se puede observar mucosa sana creciendo sobre el hueso residual. <sup>20</sup>

En este escenario, al igual que en el anterior, se recomienda suspender el tratamiento antirresortivo hasta que se realice el tratamiento por parte del odontólogo y los tejidos cicatricen.

### 11.2.3. Estadio 2 y 3

En la fase 2 tenemos una infección activa con supuración, dolor y puede asociarse con inflamación local intraoral o con celulitis facial según la exten-

sión del proceso infeccioso, en este caso además de lo descrito para la fase 1 y 0 se deben adicionar antibióticos sistémicos, en este caso estamos frente a una osteomielitis establecida que compromete la zona dentoalveolar del maxilar y/o la mandíbula y se debe dar manejo. Se deben tomar muestras para cultivos y antibiogramas y dar manejo médico específico. Igualmente, la idea es lograr que el hueso más contaminado se sequestre pero si el proceso está muy demorado se podría realizar la resección del hueso que muestra mayores signos de contaminación y buscar el cierre por primera intención de los tejidos blandos para proteger el hueso residual de mayor contaminación por bacterias de la cavidad oral. <sup>162</sup> Es importante en esta fase actuar rápido pues la extensión del proceso infeccioso y necrótico al hueso basal lo que caracteriza el estadio 3 puede llevar a complicaciones más serias como la fractura mandibular caso en el cual existe una vez más un reto para el cirujano que debe recurrir a tratamientos quirúrgicos más agresivos con resección en bloque con reconstrucción. <sup>20</sup>

Es muy importante plantear estudios clínicos con diseños adecuados que permitan reunir evidencia sobre la aplicación de tratamientos alternativos que han sido utilizados de manera anecdótica y que pueden ser considerados por cada cirujano luego de un análisis específico de cada caso en particular, pero que en el caso de este consenso es imposible recomendar dado el escaso nivel de evidencia de los mismos.

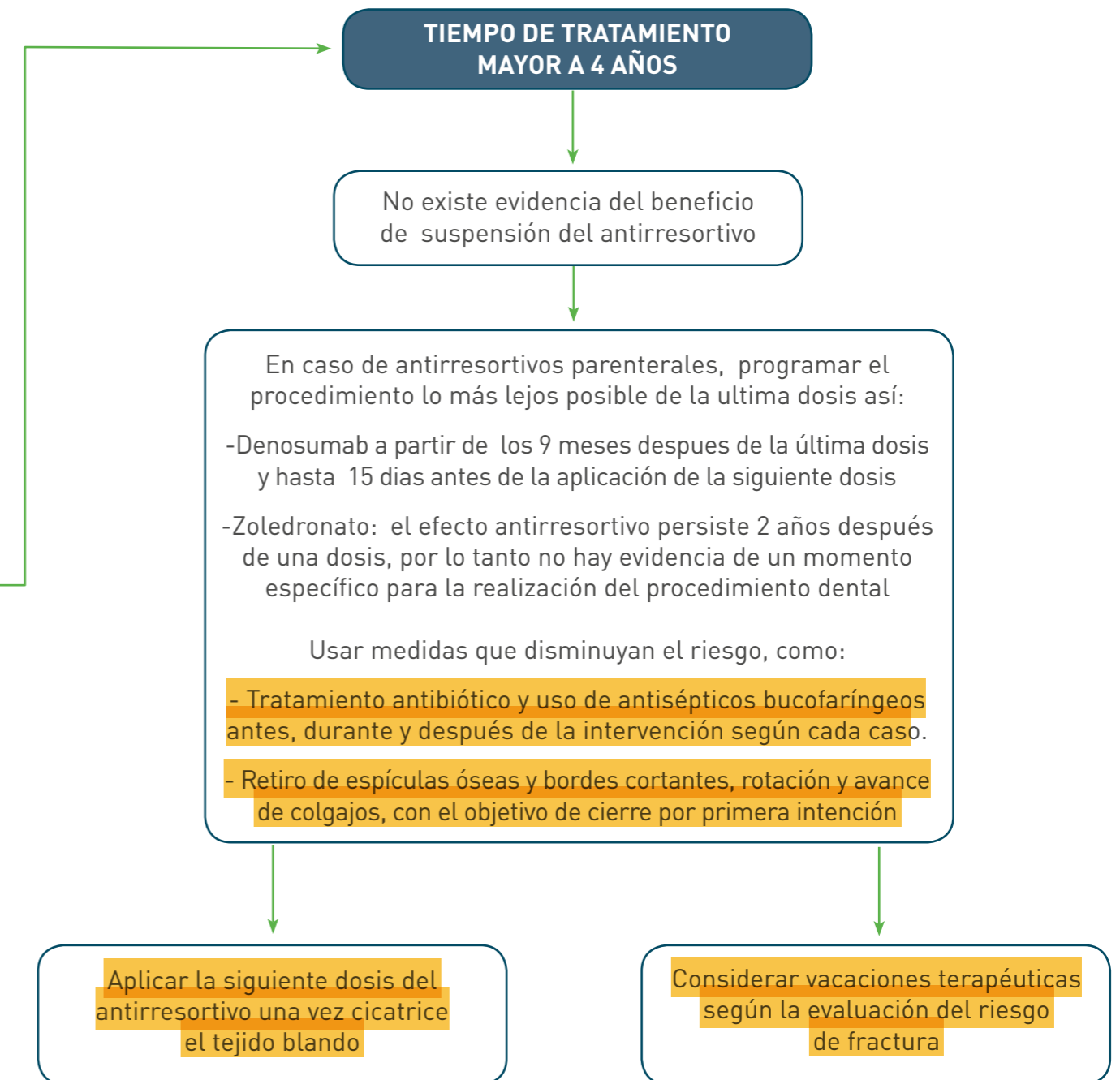
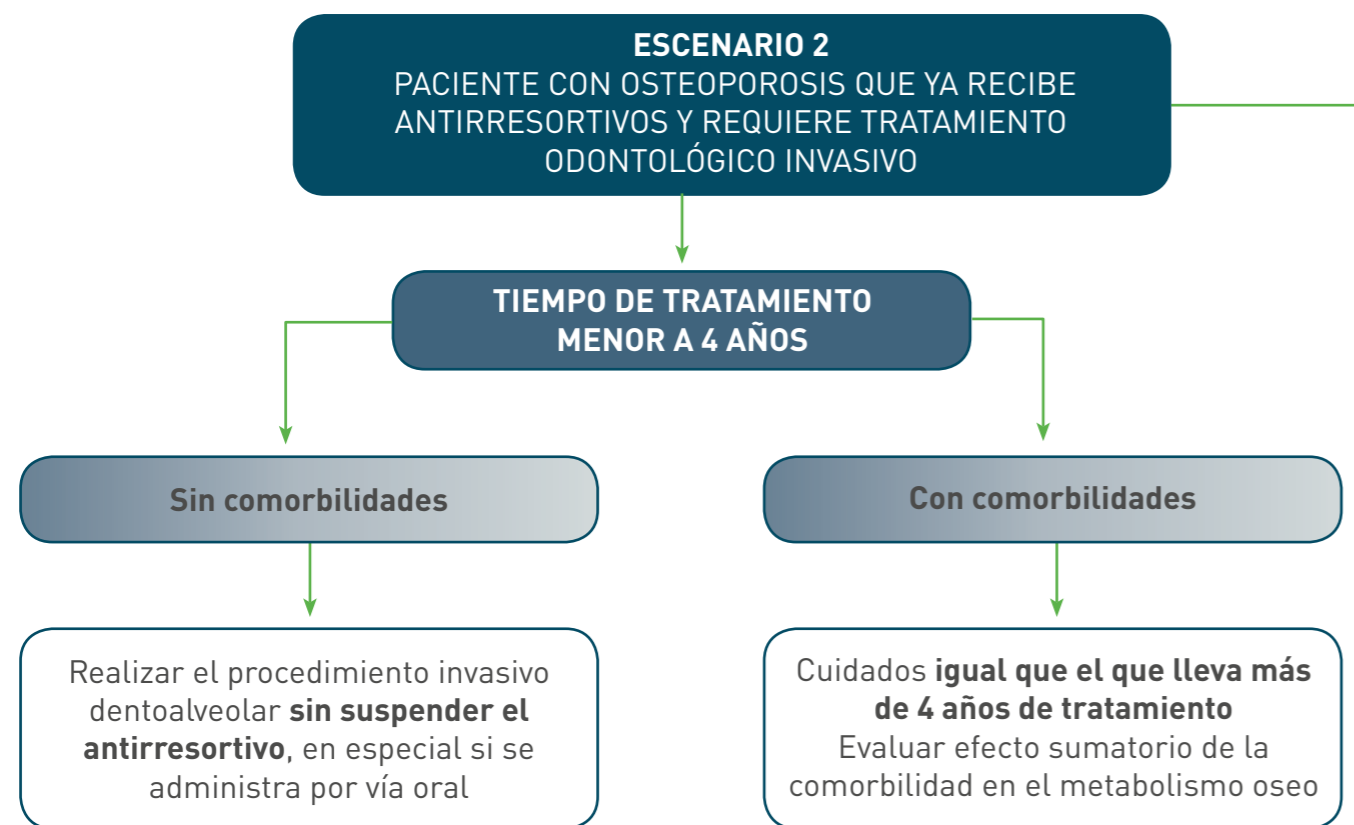
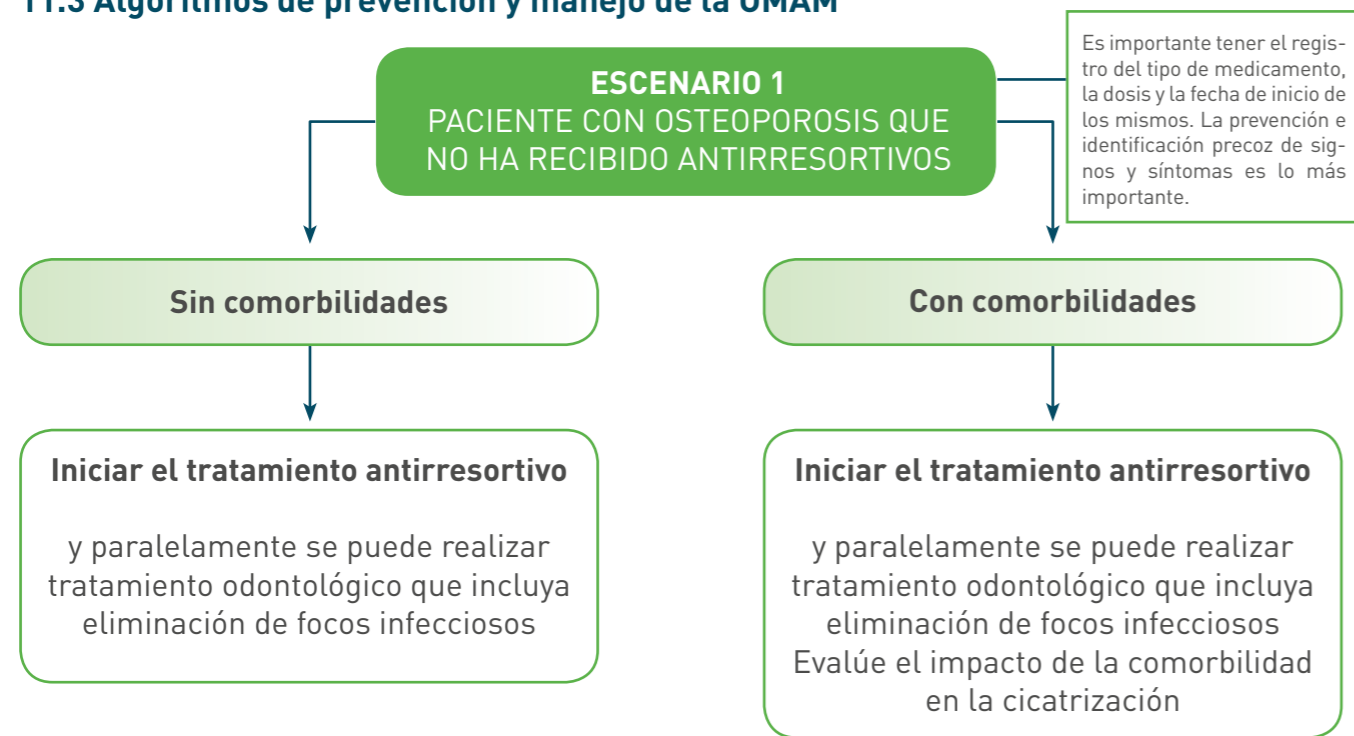
En este caso, se suspende el tratamiento antirresortivo y si hay contraindicación, se

sugiere hacer *switch* a teriparatida. Si no es posible continuar con teriparatida, se debe esperar a que ocurra el proceso de cicatrización ósea el cual variará según el caso del paciente para iniciar el antirresortivo que decida el médico tratante, definiendo el riesgo de fractura que tenga el paciente, y teniendo en cuenta la posibilidad de pasar el tratamiento parenteral a uno oral por menor riesgo, o la decisión de suspender y continuar con medidas de calcio, vitamina D y ejercicio.

El manejo de OMAM en el paciente oncológico está basado en la severidad, en el compromiso poliestático tumoral, en las comorbilidades, el beneficio de la continuidad de los antirresortivos y la expectativa de vida del paciente. No existe un protocolo estandarizado aceptado en la comunidad médica mundial. Hay reportes de ensayos pequeños múltiples y heterogéneos de los que no se puede hacer una recomendación clara.

La OMAM relacionada al denosumab puede resolverse más rápidamente con la suspensión, en comparación con el uso de bisfosfonatos, porque el recambio óseo regresa rápidamente a lo normal. <sup>166</sup> La prolongada vida media esquelética de los bisfosfonatos puede suprimir el recambio óseo y sus marcadores por varios años después de la suspensión del bisfosfonato IV sugiriendo un efecto extendido sobre la homeostasis ósea. <sup>167</sup> En reportes de casos se ha encontrado que la suspensión temporal de 4 meses del denosumab asociado al manejo odontológico se asocia a mejoría clínica y radiológica. <sup>168</sup>

### 11.3 Algoritmos de prevención y manejo de la OMAM



La colocación de implantes de oseointegración, al igual que todo procedimiento invasivo, deberá ir acompañada de un consentimiento informado, que contemple el riesgo de no cicatrizar y no osteointegrar, además, la decisión de colocarlos dependerá del riesgo en cada caso particular.

### ESCENARIO 3 PACIENTES ONCOLÓGICOS

Pacientes con riesgo inicial alto posible asociación a: inmunosupresión, antiangiogénicos, corticoides.

Los antiangiogénicos deben suspenderse de común acuerdo con el oncólogo antes de realizar cualquier procedimiento invasivo. El tiempo de suspensión depende de cada antiangiogénico.

1. Eliminar todo foco infeccioso activo o potencialmente activo a corto y mediano plazo.
2. Control de inflamación e infección antes de iniciar tratamiento (si es posible).

Agudización de focos infecciosos en paciente que están en tratamiento con antirresortivos:  
suspensión de tratamiento después de la ponderación del efecto en cada caso, e.d. teniendo en cuenta la disminución de incidencia de SREs y mejoramiento de la calidad de vida

Si el foco infeccioso **no** compromete sistémicamente al paciente o es imposible suspender el antiangiogénico:  
Eliminar el foco mediante tratamientos **no** invasivos (conductos, ferulizaciones y tratamiento médico)

Si el foco compromete sistémicamente al paciente y es necesario eliminarlo quirúrgicamente, usar medidas que disminuyan el riesgo como:  
- Tratamiento antibiótico y uso de antisépticos bucofaríngeos antes durante y después de la intervención según el caso.  
- Retiro de espículas óseas y bordes cortantes, rotación y avance de colgajos, con el propósito de cierre por primera intención

Colocación de implantes de osteointegración en paciente oncológico:  
Sugerimos esperar a que la enfermedad de base esté estabilizada con iguales consideraciones a las del paciente oncológico y, adicionalmente, medir el efecto de medicaciones que persistan.

SREs: Eventos por causa esquelética

### PACIENTE CON OSTEOPOROSIS Y OSTEONECROSIS INSTAURADA

1. Recurrir a evaluación con tomografía y/o resonancia que permitan ver el compromiso óseo.
2. Evaluar necesidad de vacaciones terapéuticas o el uso de osteoformadores\*, como terapia secuencial, que tendrá efecto no solo local sino sistémico

#### ESTADIO 0

Importante:  
- Establecer diagnóstico diferencial  
- Ubicar focos infecciosos y manejarlos, dar tratamiento antibiótico  
Si hay evidencia imagenológica de compromiso óseo mayor que sugiera una osteomielitis instaurada y sobreagregada:  
- Tratamiento antibiótico por un período prolongado.

Si hay dientes móviles vitales en un hueso comprometido:  
- Realizar la ferulización de los mismos  
En el caso de dientes no vitales:  
- Realizar tratamiento de conductos y ferulización, elimine el trauma oclusal

#### ESTADIO 1

COMPROMISO ALVEOLAR; EXPOSICIÓN ÓSEA EVIDENTE CLÍNICAMENTE

Si el hueso expuesto está contaminado y colonizado:  
- se debe tratar con enjuagues antisépticos y, en lo posible, retirarlo sin elevar colgajos, junto con evaluación continua de la cicatrización de tejidos blandos.

Si ya existe un secuestro evidente en imágenes:  
- Retirar y buscar cierre por primera intención con colgajos libres de tensión

#### ESTADIO 2

HUESO EXPUESTO E INFECCIÓN ACTIVA; COMPROMISO ALVEOLAR SOLAMENTE

Una osteomielitis crónica instaurada sobreagregada debe manejarse con esquemas antibióticos.  
Si es posible, definir límites con la imagen o clínicamente en el campo operatorio y eliminar quirúrgicamente el hueso comprometido y cerrar por capas buscando cierre por primera intención sin tensión

#### ESTADIO 3

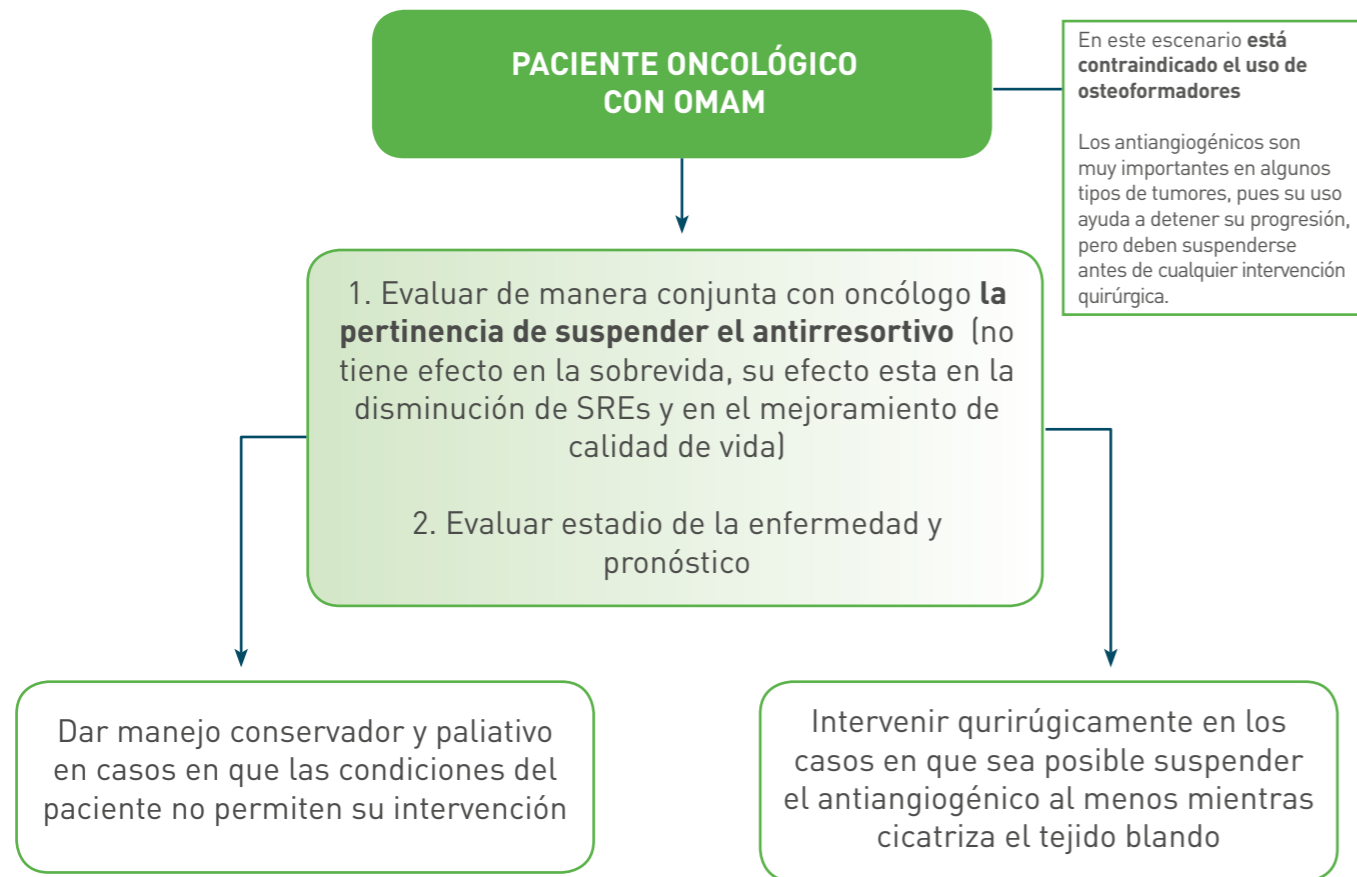
NECROSIS EXTENDIDA HASTA EL HUESO BASAL Y PUEDE HABER YA UNA FRACTURA O ESTAR EN ALTO RIESGO

El uso de osteoformadores\*\* puede disminuir el número y magnitud de los tratamientos quirúrgicos agresivos que se requieren en esta fase.

Luego de comenzar terapia con el osteoformador teriparatida, se puede proceder a eliminar el hueso más comprometido

\*Para el uso de osteoformadores en caso de terapia secuencial no es necesaria la junta sino la decisión del médico tratante. Se utilizará teriparatida 20 mcg SC /d por 24 meses  
\*\*Para el uso de teriparatida como parte del tratamiento de la OMAM, es necesario realizar una junta pues esta indicación es *off label*. La dosis es 20 mcg SC /d por 24 meses. Por su efecto resortivo y formador, permite la eliminación del hueso afectado y la síntesis de hueso nuevo.





## Anexos

### 1. Modelo de consentimiento informado

Los antirresortivos (bisfosfonatos y denosumab) son medicamentos prescritos para la prevención y tratamiento de la fragilidad ósea (osteoporosis), enfermedad que aumenta el riesgo de fracturas de muñeca, vértebras y cadera. También son usados en pacientes oncológicos con mieloma múltiple o metástasis ósea de tumores sólidos (mama, próstata, pulmón, entre otros). Estos medicamentos disminuyen la actividad celular necesaria para el remodelado (reparación, recambio) del hueso. Los maxilares, por la presencia de los dientes, el estímulo de la función masticatoria, la fonación, el bruxismo y la gran flora bacteriana presente en boca, son blancos

especiales de estos medicamentos puesto que tienen más afinidad por los huesos que tienen mayor exigencia metabólica.

Al ser tratado con antirresortivos usted tiene un riesgo muy bajo (menos del 1%) en el caso de osteoporosis y bajo en el caso de cáncer de presentar futuras complicaciones asociadas a sus necesidades de tratamiento odontológico. La osteonecrosis o “muerte de las células del hueso” es una complicación que puede ser prevenible en muchos casos y que si se presenta debe ser diagnosticada y tratada a tiempo para impedir su progresión. Los estudios han identificado varios factores de riesgo asociados a la “osteonecrosis de los maxilares asociada al uso de medicamentos”.

Los factores de riesgo identificados son:

- Dientes infectados comprometidos periodontalmente (en su soporte) o con necrosis (muerte de la pulpa).
- Inflamación gingival (gingivitis) o su extensión al hueso alveolar (periodontitis), ambas causadas por la acción de bacterias acumuladas en la unión diente–hueso en la mayoría de casos por la práctica deficiente de técnicas de higiene oral.
- Tratamiento conjunto con otros medicamentos como antiangiogénicos o corticoides.
- Tabaquismo.
- Diabetes y otras enfermedades que comprometan la capacidad de respuesta a la infección .
- Trauma que puede tener un origen quirúrgico (exodoncias, colocación de implantes, o cualquier otra intervención que comprometa el hueso alveolar [hueso que soporta los dientes]). El trauma también puede ser causado por prótesis *desadaptadas*.
- Factores relativos a la duración, la dosis y el tipo de medicamento antirresortivo. Entre más tiempo se lleve en tratamiento con antirresortivos más cuidado se debe que tener. Por esto es importante que usted tenga un registro del tipo de medicamento, la dosis y la duración de tratamiento.

Las causas que llevan a un paciente a perder un diente y, consecuentemente, a requerir su rehabilitación con prótesis (soportadas o no en implantes) son en su mayoría debidas a caries y a enfermedad periodontal, ambas de origen bacteriano, ambas prevenibles por medio de técnicas adecuadas de higiene oral y de seguimiento por parte del odontólogo.

Lo ideal es que usted tenga una buena condición de salud oral, antes de iniciar su tratamiento con

antirresortivos. Sin embargo, usted puede llegar a necesitar alguna intervención quirúrgica en la boca durante su tratamiento con estos medicamentos, caso en el cual su odontólogo junto con su médico tratante deberán decidir las condiciones que minimicen el riesgo de que se presente una complicación.

A pesar de todas las precauciones es posible que se presente un retardo en la cicatrización que puede conducir a osteonecrosis, con exposición del hueso al medio oral. Esta exposición vuelve al hueso vulnerable a la colonización bacteriana y a la progresión de la enfermedad, la cual puede incluir osteomielitis (inflamación por infección del hueso maxilar y/o mandibular) y fractura patológica en los casos más avanzados. Para evitar llegar a esta situación es muy importante que usted asista a los controles postquirúrgicos y siga las indicaciones de su odontólogo y de su médico tratante. En caso de que se presente osteonecrosis existen muchas alternativas de tratamiento que se pueden implementar con resolución de la situación en la mayoría de los casos. En el caso del paciente oncológico a veces es imposible llegar a la resolución total de la OMAM pero existen alternativas de manejo que permiten controlar la progresión de la enfermedad.

Las alternativas de tratamiento de la OMAM incluyen: enjuagues con antisépticos orales, tratamiento antibiótico y analgésico, desbridamiento superficial, resección en bloque del hueso comprometido que puede ser solo alveolar o que puede comprometer el hueso basal.

Los signos y síntomas de OMAM incluyen: dolor sordo (difuso, no fácilmente ubicable) en los maxi-

lares, tumefacción gingival o facial, dientes móviles especialmente si es de aparición súbita, presencia de fístulas con drenaje de material purulento, sensación de anestesia o alteración sensitiva del labio y del mentón, y presencia de hueso expuesto en cualquier parte de la cavidad oral.

Luego de haber leído la información anterior, declaro que he entendido los beneficios y posibles riesgos del tratamiento que se me plantea.

Yo \_\_\_\_\_  
 con tipo de documento \_\_\_\_\_ número \_\_\_\_\_  
 en calidad de paciente  o representante legal  de \_\_\_\_\_  
 con tipo de documento \_\_\_\_\_ número \_\_\_\_\_  
 con diagnóstico de \_\_\_\_\_  
 he sido informado por el doctor \_\_\_\_\_  
 acerca de \_\_\_\_\_.

Certifico que hablo, leo y escribo español, que he leído y comprendido este consentimiento para cirugía, que mis preguntas han sido contestadas y que todos los espacios en blanco han sido llenados antes de mi firma.

Acepto el tratamiento propuesto:

Firma del paciente \_\_\_\_\_  
 Nombre del paciente \_\_\_\_\_  
 CC \_\_\_\_\_ Fecha \_\_\_\_\_

Firma del representante legal \_\_\_\_\_  
 Nombre del representante legal \_\_\_\_\_  
 CC \_\_\_\_\_ Fecha \_\_\_\_\_

Firma del testigo \_\_\_\_\_  
 Nombre del testigo \_\_\_\_\_  
 CC \_\_\_\_\_ Fecha \_\_\_\_\_

Firma del cirujano \_\_\_\_\_  
 Nombre del cirujano \_\_\_\_\_  
 Registro profesional. \_\_\_\_\_ Fecha \_\_\_\_\_

No acepto el tratamiento propuesto: \_\_\_\_\_

Entiendo la importancia de proveer toda la información sobre mi historia médica pasada y afirmo que he entregado toda la información relevante que pueda impactar en mi cuidado médico. Entiendo que omisiones en esta información puede llevar a complicaciones no deseadas. Soy consciente de que a pesar de todas las precauciones tomadas para evitar complicaciones no hay garantías de los resultados de los tratamientos propuestos.

## Referencias

1. Consensus Development Conference: Diagnosis, Prophylaxis, and Treatment of Osteoporosis. *Am J Med.* 1991 Jan;90(1):107-10.
2. Johnell O, Kanis JA. An estimate of the worldwide prevalence and disability associated with osteoporotic fractures. *Osteoporos Int.* Dec 2006;17(12):1726-1733.
3. Lindsay R, Silverman SL, Cooper C, Hanley DA, Barton I, Broy SB et al. Risk of new vertebral fracture in the year following a fracture. *JAMA.* 2001;285(3):320-3.
4. Cooper C. The crippling consequences of fractures and their impact on quality of life. *Am J Med.* 1997;103(2A):125-17S; discussion 175-195.
5. Saad F, Brown JE, Van Poznak C, 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.
6. Khosla S, Bilezikian JP, Dempster DW, Lewiecki EM, Miller PD, Neer RM et al. Benefits and risks of bisphosphonate therapy for osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012 Jul;97(7):2272-82.
7. Nguyen ND, Eisman JA, Nguyen TV. Anti-hip fracture efficacy of bisphosphonates: a Bayesian analysis of clinical trials. *J Bone Miner Res.* 2006 Feb;21(2):340-9.
8. Cummings SR, San Martin J, McClung M, Siris ES, Eastell R, Reid IR, et al. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med.* 2009;361:756-65
9. Bone HG, Wagman RB, Brandi ML, Brown JP, Chapurlat R, Cummings SR, 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.
10. Rogers MJ, Frith JC, Luckman SP, Coxon FP, Benford HL, Mönkkönen J, et al. Molecular mechanisms of action of bisphosphonates. *Bone.* 1999 [5 suppl]:73S- 79S.
11. Fleisch H. Bisphosphonates: mechanisms of action. *Endocr Rev.* 1998;19:80- 100.
12. Sato M, Grasser W, Endo N, Akino R, Simmons H, Thompson DD et al. Bisphosphonate action. Alendronate localization in rat bone and effects on osteoclast ultrastructure. *J Clin Invest.* 1991;88:2095-2105.
13. Rogers MJ. New insights into the molecular mechanisms of action of bisphosphonates. *Curr Pharm Des.* 2003;9(32):2643-58.
14. Hughes DE, Wright KR, Uy HL, Sasaki A, Yoneda T, Roodman GD et al. Bisphosphonates promote apoptosis in murine osteoclasts in vitro and in vivo. *J Bone Miner Res.* 1995;10:1478-1487.
15. Peterson MC, Stouch BJ, Martin SW, et al. The pharmacokinetics of denosumab (AMG 162) following various multiple subcutaneous dosing regimens in postmenopausal women with low bone mass. *J Bone Miner Res.* 2005;20(Suppl 1):S293.
16. Lewiecki EM. Denosumab: an investigational drug for the management of postmenopausal osteoporosis. *Biologics.* 2008 Dec;2(4):645-53.
17. Baron R, Ferrari S, Russell RG. Denosumab and bisphosphonates: different mechanisms of action and effects. *Bone.* 2011 Apr 1;48(4):677-92.
18. Marx RE. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. *J Oral Maxillofac Surg.* 2003; 61: 1115-1118.
19. Khosla S, Burr D, Cauley J, Dempster DW, Ebeling PR, Felsenberg D et al. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Miner Res.* 2007 Oct;22(10):1479-91.
20. Ruggiero SL, Dodson TB, Fantasia J et al. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws 2014 update. *J Oral Maxillofac Surg.* 2014;72:1938-1956.
21. Junquera L, Gallego L. Nonexposed bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: another clinical variant? *J Oral Maxillofac Surg.* 2008 Jul;66(7):1516-7.
22. Phal PM, Myall RW, Assael LA, Weissman JL. Imaging findings of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2007 Jun-Jul;28(6):1139-45.
23. Mawardi H, Enzinger P, McCleary N, et al. Osteonecrosis of the jaw associated with ziv-aflibercept. *J Gastrointest Oncol.* 2016;7(6):E81-E87.
24. Aghaloo T, Hazboun R, Tetradis S. Pathophysiology of Osteonecrosis of the Jaws. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am.* 2015;27(4):489-96.
25. George EL, Lin YL, Saunders MM. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: a mechanobiology perspective. *Bone Rep.* 2018;8:104-109.
26. Chang J, Hakam AE, McCauley LK. Current Understanding of the Pathophysiology of Osteonecrosis of the Jaw. *Curr Osteoporos Rep.* 2018 Oct;16(5):584-595.
27. Vincenzi B, Santini D, Dicuonzo G, Battistoni F, Gavasci M, La Cesa A et al. Zoledronic acid-related angiogenesis modifications and survival in advanced breast cancer patients. *J Interferon Cytokine Res.* 2005 Mar;25(3):144-51.
28. Sambrook PN, Ebeling P. Osteonecrosis of the jaw. *Curr Rheumatol Rep.* 2008;10:97-101
29. Nicoletti P, Cartsos VM, Palaska PK, et al. Genomewide pharmacogenetics of bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw: the role of RBMS3. *Oncologist* 2012; 17:279.
30. Katz J, Gong Y, Salmasinia D, et al. Genetic polymorphisms and other risk factors associated with bisphosphonate induced osteonecrosis of the jaw. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2011; 40:605.
31. Marini F, Tonelli P, Cavalli L, et al. Pharmacogenetics of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw. *Front Biosci (Elite Ed)* 2011; 3:364.
32. Balla B, Vaszilko M, Kosa JP, et al. New approach to analyze genetic and clinical data in bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw. *Oral Dis* 2012;18: 580-5.
33. La Ferla F, Paolicchi E, Crea F, et al. An aromatase polymorphism (g.132810C>T) predicts risk of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *Biomark Med* 2012;6:210-9.
34. Zhong D-N, Wu J-Z, Li G-J. Association between CYP2C8 (rs1934951) polymorphism and bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws in patients on bisphosphonate therapy: a meta-analysis. *Acta Haematol* 2013;129:90-5.

35. Kim J-H, Ko YJ, Kim J-Y, et al. Genetic investigation of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ) via whole exome sequencing and bioinformatics. *PLoS One* 2015;10:e0118084
36. Schipmann S, Metzler P, Rösle M, Zemann W, von Jackowski J, Obwegeser J et al. Osteopathology associated with bone resorption inhibitors - which role does *Actinomyces* play? A presentation of 51 cases with systematic review of the literature. *Journal of Oral Pathology & Medicine*. 2013;42(8):587-593.
37. Silverman SL, Landesberg R. Osteonecrosis of the Jaw and the Role of Bisphosphonates: A Critical Review. *Am J Med*. 2009; 122:S33-S45.
38. Ruggiero SL, Dodson TB, Assael LA, Landesberg R, Marx RE, Mehrotra B; Task Force on Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws, American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw - 2009 update. *Aust Endod J*. 2009 Dec;35(3):119-30.
39. Campisi G, Fedele S, Fusco V, Pizzo G, Di Fede O, Bedogni A. Epidemiology, clinical manifestations, risk reduction and treatment strategies of jaw osteonecrosis in cancer patients exposed to antiresorptive agents. *Future Oncology*. 2014;10(2):257-275.
40. Zhang X, Hamadeh IS, Song S, Katz J, Moreb JS, Langaee TY et al. Osteonecrosis of the Jaw in the United States Food and Drug Administration's Adverse Event Reporting System (FAERS). *J Bone Miner Res*. 2016 Feb;31(2):336-40.
41. PENDIENTE
42. PENDIENTE
43. Palaska PK, Cartsos V, Zavras AI. Bisphosphonates and time to osteonecrosis development. *Oncologist*. 2009 Nov;14(11):1154-66.
44. PENDIENTE
45. PENDIENTE
46. Otto S, Tröltzsch M, Jambrovic V, Panya S, Probst F, Ristow O et al. Tooth extraction in patients receiving oral or intravenous bisphosphonate administration: A trigger for BRONJ development? *J Craniomaxillofac Surg*. 2015 Jul;43(6):847-54.
47. Bagan J, Peydró A, Calvo J, Leopoldo M, Jiménez Y, Bagan L. Medication-related osteonecrosis of the jaw associated with bisphosphonates and denosumab in osteoporosis. *Oral Dis*. 2016 May;22(4):324-9.
- 48.-PENDIENTE
49. Nicolatou-Galitis O, Kouri M, Papadopoulou E, Vardas E, Galiti D, Epstein JB, Elad S, Campisi G, Tsoukalas N, Bektas- Kayhan K, Tan W, Body JJ, Migliorati C, Lalla RV; MASCC Bone Study Group. Osteonecrosis of the jaw related to non-antiresorptive medications: a systematic review. *Support Care Cancer*. 2018 Oct 23.!!
50. Jung SM, Han S, Kwon HY. Dose-Intensity of Bisphosphonates and the Risk of Osteonecrosis of the Jaw in Osteoporosis Patients. *Front Pharmacol*. 2018;9:796.
51. Goodday RH. Preventive Strategies for Patients at Risk of Medication-related Osteonecrosis of the Jaw. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am*. 2015 Nov;27(4):527-36.
52. Diniz-Freitas M, Limeres J. Prevention of medication-related osteonecrosis of the jaws secondary to tooth extractions. A systematic review. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2016 Mar 1;21(2):e250-9.
53. 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 Oct;85:15-23.
54. Nazir MA. Prevalence of periodontal disease, its association with systemic diseases and prevention. *Int J Health Sci (Qassim)*. 2017 Apr-Jun;11(2):72-80.
55. Vahtsevanos K, Kyrgidis A, Verrou E, Katodritou E, Triaridis S, Andreadis CG, et al. Longitudinal cohort study of risk factors in cancer patients of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *J Clin Oncol*. 2009;27(32):5356-62.
56. Niibe, Kunimichi et al. Osteonecrosis of the jaw in patients with dental prostheses being treated with bisphosphonates or denosumab. *Journal of Prosthodontic Research*, Volume 59, Issue 1, 3. 5.
57. Thumbigere-Math V, Sabino MC, Gopalakrishnan R, et al. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: clinical features, risk factors, management, and treatment outcomes of 26 patients. *J Oral Maxillofac Surg* 2009;67(9):1904-1913
58. Jadu F, Lee L, Pharoah M, Reece D, Wang L. A retrospective study assessing the incidence, risk factors and comorbidities of pamidronate-related necrosis of the jaws in multiple myeloma patients. *Ann Oncol* 2007;18(12):2015-2019.
59. Wessel JH, Dodson TB, Zavras AI. Zoledronate, smoking, and obesity are strong risk factors for osteonecrosis of the jaw: a case-control study. *J Oral Maxillofac Surg* 2008;66(4):625-631.
60. Zhong D-N, Wu J-Z, Li G-J. Association between CYP2C8(rs1934951) polymorphism and bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws in patients on bisphosphonate therapy: a meta-analysis. *Acta Haematol* 2013;129:90-5.
61. Stockmann P, Nkenke E, Englbrecht M, Schlittenbauer T, Wehrhan F, Rauh C et al. Major histocompatibility complex class II polymorphisms are associated with the development of anti-resorptive agent-induced osteonecrosis of the jaw. *J Craniomaxillofac Surg*. 2013 Jan;41(1):71-5.
62. López-Delgado L, Riancho-Zarrabeitia L, Riancho JA. Genetic and acquired factors influencing the effectiveness and toxicity of drug therapy in osteoporosis. *Expert opinion on drug metabolism & toxicology*. 2016;12(4):389-398.
63. Svejda B, Muschitz Ch, Gruber R, Brandtner Ch, Svejda Ch, Gasser RW et al. Position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw [MRONJ Wien Med Wochenschr. 2016 Feb;166(1-2):68-74
64. Aghaloo TL, Tetradis S. "Osteonecrosis of the jaw in the absence of antiresorptive or antiangiogenic exposure: a series of cases." *J Oral Maxillofac Surg* 2017; 75:129-142.
65. Ruggiero SL, Mehrotra B, Rosenberg TJ, Engroff SL. Osteonecrosis of the jaws associated with the use of bisphosphonates: a review of 63 cases. *J Oral Maxillofac Surg* 2004;62(5):527-534,
66. Bamias A, Kastritis E, Bamia C, et al. Osteonecrosis of the jaw in cancer after treatment with bisphosphonates: incidence and risk factors. *J Clin Oncol* 2005;23(34):8580-8587,
67. Otto S, Schreyer C, Hafner S, et al. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws - characteristics, risk factors, clinical features, localization and impact on oncological treatment. *J Craniomaxillofac Surg* 2012;40(4):303-309;
68. Marx RE, Sawatari Y, Fortin M, Broumand V. Bisphosphonate-induced exposed bone (osteonecrosis/osteopetrosis) of the jaws: risk factors, recognition, prevention, and treatment. *J Oral Maxillofac Surg* 2005;63(11):1567-1575;
69. Kim KM, Rhee Y, Kwon YD, Kwon TG, Lee JK, Kim DY. 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;22:151-165.
70. Black DM, Delmas PD, Eastell R, Reid IR, Boonen S, Cauley JA et al. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med*. 2007 May 3;356(18):1809-22.
71. Lyles KW, Colón-Emeric CS, Magaziner JS, et al. Zoledronic acid and clinical fractures and mortality after hip fracture. *N Engl J Med*. 2007;357:1799-1809.
72. Reid DM, Devogelaer JP, Saag K, Roux C, Lau CS, Reginster JY et al. Zoledronic acid and risedronate in the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis (HORIZON): a multicentre, double-blind, double-dummy, randomised controlled trial. *Lancet*. 2009 Apr 11;373(9671):1253-63.
73. Orwoll ES, Miller PD, Adachi JD, Brown J, Adler RA, Kendler D et al. Efficacy and safety of a once-yearly i.v. Infusion of zoledronic acid 5mg versus a once-weekly 70-mg oral alendronate in the treatment of male osteoporosis: a randomized, multicenter, double-blind, active-controlled study. *J Bone Miner Res*. 2010 Oct;25(10):2239-50.
74. McClung M1, Miller P, Recknor C, Mesenbrink P, Bucci-Rechtweg C, Benhamou CL. Zoledronic acid for the prevention of bone loss in postmenopausal women with low bone mass: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*. 2009 Nov;114(5):999-1007.
75. Grbic JT, Black DM, Lyles KW, Reid DM, Orwoll E, McClung M 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 Nov;141(11):1365-70.
76. Khan AA, Morrison A, Hanley DA, Felsenberg D, McCauley LK et al. Diagnosis and management of osteonecrosis of the jaw: a systematic review and international consensus. *J Bone Miner Res*. 2015 Jan;30(1):3-23.
77. Boonen S, Adachi JD, Man Z, Cummings SR, Lippuner K, Törring O et al. Treatment with denosumab reduces the incidence of new vertebral and hip fractures in postmenopausal women at high risk. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011 Jun;96(6):1727-36.
78. Papapoulos S, Lippuner K, Roux C, Lin CJ, Kendler DL, Lewiecki EM. The effect of 8 or 5 years of denosumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis: results from the FREEDOM Extension study. *Osteoporos Int*. 2015 Dec;26(12):2773-83.
79. Chan BH, Yee R, Puvanendran R, Ang SB. Medication-related osteonecrosis of the jaw in osteoporotic patients: prevention and management. *Singapore Med J*. 2018 Feb;59(2):70-75.
80. Barasch,1, J. Cunha-Cruz,2 F.A. Curro,3 P. Hujuel,2 A.H. Sung,4 D. Vena,5 A.E. Voinea-Griffin,1 and the CONDOR Collaborative Group†. Risk Factors for Osteonecrosis of the Jaws a Case-Control Study from the CONDOR Dental PBRN. *J Dent Res*. 2011 Apr; 90(4): 439-444.
81. PENDIENTE
82. Bone HG, Chapurlat R, Brandi M-L, et al. The effect of three or six years of denosumab exposure in women with postmenopausal osteoporosis: Results from the FREEDOM extension. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:4483-92.
83. Gnant M, Mlineritsch B, Stoeger H, et al. Zoledronic acid combined with adjuvant endocrine therapy of tamoxifen versus anastrozole plus ovarian function suppression in premenopausal early breast cancer: final analysis of the Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group Trial 12. *Ann Oncol* 2015;26: 313-20;
84. Coleman R, Cameron D, Dodwell D, et al. Adjuvant zoledronic acid in patients with early breast cancer: Final efficacy analysis of the AZURE (BIG 01/04) randomized open-label phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014;15:997-1006;
85. Chiang P-H, Wang H-C, Lai Y-L, et al. Zoledronic acid treatment for cancerous bone metastases: a phase IV study in Taiwan. *J Cancer Res Ther* 2013; 9:653-9.
86. Garcia Garcia B, Dean Ferrer A, Diaz Jimenez N, Alamillos Granados FJ. Osteonecrosis de los maxilares asociada a denosumab en una paciente con osteoporosis: un caso clínico. *Rev Esp Cirug Oral y Maxilofac vol.37 no.3 Barcelona jul./sep. 2015.*
87. Hoff AO, Toth B, Hu M, Hortobagyi GN, Gagel RF (2011) Epidemiology and risk factors for osteonecrosis of the jaw in cancer patients. *Ann NY Acad Sci* 1218:47-54;
88. Khan AA, Rios LP, Sandor GK et al (2011) Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw in Ontario: a survey of oral and maxillofacial surgeons. *J Rheumatol* 38:1396-1402;
89. Dodson TB. The Frequency of Medication-related Osteonecrosis of the Jaw and its Associated Risk Factors. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am*. 2015 Nov;27(4):509-16.
90. Christodoulou C, Pervena A, Klouvas G et al (2009) Combination of bisphosphonates and antiangiogenic factors induces osteonecrosis of the jaw more frequently than bisphosphonates alone. *Oncology* 76:209-211
91. Guarneri V, Miles D, Robert N, et al. Bevacizumab and osteonecrosis of the jaw: incidence and association with bisphosphonate therapy in three large prospective trials in advanced breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2010;122:181).
92. Ghidini G, Manfredi M, Giovannacci I, Mergoni G, Sarraj A, Mureddu M, Giunta G, Bonanini M, Meleti M, Vescovi P. Medication-related osteonecrosis of the jaw: risk factors in patients under bisphosphonate versus patients under antiresorptive-antiangiogenic drugs. *Minerva Stomatol*. 2017 Aug;66(4):135-140.
93. Scagliotti GV, Hirsh V, Siena S, et al. Overall survival improvement in patients with lung cancer and bone metastases treated with denosumab versus zoledronic acid: subgroup analysis from a randomized phase 3 study. *J Thorac Oncol* 2012;7:1823.
94. Dimopoulos MA, Kastritis E, Anagnostopoulos A, et al. Osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma treated with bisphosphonates: evidence of increased risk after treatment with zoledronic acid. *Haematologica* 2006;91(7):968-971
95. Kajizono M, Sada H, Sugiura Y, Soga Y, Kitamura Y, Matsuoka J, Sendo T. Incidence and Risk Factors of Osteonecrosis of the Jaw in Advanced Cancer Patients after Treatment with Zoledronic Acid or Denosumab: A Retrospective Cohort Study. *Biol Pharm Bull*. 2015;38(12):1850-5.
96. Boonyapakorn T, Schirmer I, Reichart PA, Sturm I, Massenkeil G. Bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws: prospective study of 80 patients with multiple myeloma and other malignancies. *Oral Oncol* 2008;44(9):857-869.
97. PENDIENTE
98. PENDIENTE
99. Migliorati CA, Woo SB, Hewson I, Barasch A, Elting LS, Spijkervet FK, Brennan MT; Bisphosphonate Osteonecrosis Section, Oral Care Study Group, Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC)/International Society of Oral Oncology (ISOO). A systematic review of bisphosphonate osteonecrosis (BON) in cancer. *Support. Care Cancer*. 2010;18:1099-1106.
100. PENDIENTE
101. Bisphosphonates and implants: an overview. *Aspenberg P Acta Orthop*. 2009 Feb; 80(1):119-23.
102. Bisphosphonates and dental implants: current problems Flichy-Fernández AJ, Balaguer-Martínez J, Peñarrocha-Diago M, Bagán JV.
103. Jacobsen C, Metzler P, Rösle M, Obwegeser J, Zemann W, Grätz K. Osteopathology induced by bisphosphonates and dental implants: clinical observation. *Clin Oral Investig*. 2013;17(1):167-175.



104. Walter C, Al-Nawas B, Wolff T, Schiegnitz E, Grötz KA. Dental implants in patients treated with antiresorptive medication - a systematic literature review. *Int J Implant Dent*. 2016;2(1):9.
105. Holzinger D, Seemann R, Matoni N, Ewers R, Millesi W, Wutzl A. Effect of dental implants on bisphosphonates related osteonecrosis of the jaws. 2014;72(10):1937.e1-1937.e8.
106. Ata-Ali J, Ata-Ali F, Peñarocha-Oltra D, Galindo-Moreno P. What is the impact of bisphosphonate therapy upon dental implant survival? A systematic review and meta-analysis. *Clin Oral Impl Res*. 2014;27(2):38-46.
107. Madrid C, Sanz M. what impact do systemically administrated bisphosphonates have on oral implant therapy? a systematic review. *clin oral implants res*. 2009;20[suppl.4]:87-95.
108. Bell BM, et al. oral bisphosphonates and dental implants: a retrospective study. *j oral maxillofac surg*. 2008;66(5):1022-1024.
109. Alsabbagh M, Robinson F, Romanos G, Thomas M. Osteoporosis and bisphosphonate-related osteonecrosis in a dental school implant patient population. *implant dent*. 2015 mar 10;24(3):328-332.
110. Poxleitner P1, Engelhardt M, Schmelzeisen R, Voss P. The Prevention of Medication-related Osteonecrosis of the Jaw. *Dtsch Arztebl Int*. 2017 Feb 3;114(5):63-69.
111. Hasegawa T, Kawakita A, Ueda N, Funahara R, Tachibana A, Kobayashi 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 Aug;28(8):2465-2473
112. Dickinson M, Prince HM, Kirsa S, et al. Osteonecrosis of the jaw complicating bisphosphonate treatment for bone disease in multiple myeloma: an overview with recommendations for prevention and treatment. *Intern Med J*. 2009;39:304-316.
113. Dimopoulos MA, Kastiris E, Bamia C, et al. Reduction of osteonecrosis of the jaw (ONJ) after implementation of preventive measures in patients with multiple myeloma treated with zoledronic acid. *Ann Oncol*. 2009;20:117-120.
114. Vandone AM, Donadio M, Mozzati M, et al. Impact of dental care in the prevention of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: a single-center clinical experience. *Ann Oncol*. 2012;23:193-200.
115. Ripamonti CI, Maniezzo M, Campa T, et al. Decreased occurrence of osteonecrosis of the jaw after implementation of dental preventive measures in solid tumour patients with bone metastases treated with bisphosphonates The experience of the National Cancer Institute of Milan. *Ann Oncol*. 2009;20:137-145.
116. Ferlito S, Liardo C, Puzzo S. Dental extractions in patient treated with intravenous bisphosphonates and risk of osteonecrosis of jaws: presentation of a preventive protocol and case series. *Minerva Stomatol*. 2010;59:593-601.
117. Lodi G, Sardella A, Salis A, Demarosi F, Tarozzi M, Carrassi A. Tooth extraction in patients taking intravenous bisphosphonates: a preventive protocol and case series. *J Oral Maxillofac Surg*. 2010;68:107-110.
118. Mozzati M, Arata V, Gallesio G, Carossa S. A dental extraction protocol with plasma rich in growth factors (PRGF) in patients on intravenous bisphosphonate therapy: a case-control study. *Joint Bone Spine*. 2011;78:648-649.
119. McClung M, Harris ST, Miller PD, et al. Bisphosphonate therapy for osteoporosis: benefits, risks, and drug holiday. *Am J Med*. 2013;126:13-20.
120. Advisory Task Force on Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *J Oral Maxillofac Surg* 2007;65:369-376.
121. Scottish Dental Clinical Effectiveness Programme. Oral health management of patients at risk of medication-related osteonecrosis of the jaw.
122. Zandi M, Dehghan A, Mohammadi-Mofrad A, Amini P, Vahdatinia F. Short-term perioperative teriparatide therapy for the prevention of medication-related osteonecrosis of the jaw: A randomized, controlled preclinical study in rats. *J Craniomaxillofac Surg*. 2017 Feb;45(2):275-28
123. Livio F. [Pharmacovigilance update]. *Rev Med Suisse*. 2018 Jan 10;14(588-589):81-84.
124. Marx RE, Cillo JE, Jr, Ulloa JJ. Oral bisphosphonate-induced osteonecrosis: risk factors, prediction of risk using serum CTX testing, prevention, and treatment. *J Oral Maxillofac Surg*. 2007;65:2397-410
125. Bagan JV, Jimenez Y, Gomez D, Sirera R, Poveda R, Scully C. Collagen telopeptide (serum CTX) and its relationship with the size and number of lesions in osteonecrosis of the jaws in cancer patients on intravenous bisphosphonates. *Oral Oncol*. 2008;44:1088-9.
126. Kwon YD, Kim DY, Ohe JY, Yoo JY, Walter C. Correlation between serum C-terminal cross-linking telopeptide of type I collagen and staging of oral bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *J Oral Maxillofac Surg*. 2009;67:2644-8.
127. Kwon YD, Ohe JY, Kim DY, Chung DJ, Park YD. Retrospective study of two biochemical markers for the risk assessment of oral bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: can they be utilized as risk markers? *Clin Oral Implants Res*. 2011;22:100-5.
128. Atalay B, Yalcin S, Emes Y, et al. Bisphosphonate-related osteonecrosis: laser-assisted surgical treatment or conventional surgery? *Lasers Med Sci*. 2011;26:815-23.
129. Kunchur R, Need A, Hughes T, Goss A. Clinical investigation of Cterminal cross-linking telopeptide test in prevention and management of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws. *J Oral Maxillofac Surg*. 2009;67:1167-73.
130. Lee CY, Suzuki JB. CTX biochemical marker of bone a reliable predictor of bisphosphonate-associated osteonecrosis of metabolism. Is it the jaws after surgery? Part II: a prospective clinical study. *Implant Dent*. 2010;19:29-38.
131. O'Connell JE, Ikeagwani O, Kearns GJ. A role for C-terminal crosslinking telopeptide (CTX) level to predict the development of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws (BRONJ) following oral surgery? *Ir J Med Sci*. 2012;181:237-42.
132. Morris PG, Fazio M, Farooki A, et al. Serum N-telopeptide and bonespecific alkaline phosphatase levels in patients with osteonecrosis of the jaw receiving bisphosphonates for bone metastases. *J Oral Maxillofac Surg*. 2012;70:2768-75.
133. Lehrer S, Montazem A, Ramanathan L, et al. Normal serum bone markers in bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2008;106:389-91.
134. Lehrer S, Montazem A, Ramanathan L, et al. Bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws, bone markers, and a hypothesized candidate gene. *J Oral Maxillofac Surg*. 2009;67: 159-61.
135. Medina Orjuela A, et al. II Consenso Colombiano para el Manejo de la Osteoporosis Posmenopáusica. *Rev Colomb Reumatol*. 2018.
136. Vasikaran S, Eastell R, Bruyere O, et al: Markers of bone turnover for the prediction of fracture risk and monitoring of osteoporosis treatment: a need for international reference standards. *Osteoporosis International* 22:391-420, 2011.
137. Gerdhem P, Ivaska KK, Alatalo SL, et al: Biochemical markers of bone metabolism and prediction of fracture in elderly women. *J Bone Miner Res* 19:386-93, 2004
138. Johansson H, Oden A, Kanis JA, et al. A meta-analysis of reference markers of bone turnover for prediction of fracture. *Calcif Tissue Int* 94:560-567;2014.
139. McClung MR, San Martin J, Miller PD, Civitelli R, Bandeira F, Omizo M et al. Opposite bone remodeling effects of teriparatide and alendronate in increasing bone mass. *Arch Intern Med*. 2005 Aug 8-22;165(15):1762-8.
140. Kakehashi H, Ando T, Minamizato T, Nakatani Y, Kawasaki T, Ikeda H et al. Administration of teriparatide improves the symptoms of advanced bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: preliminary findings. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2015 Dec;44(12):1558-64.
141. Kagami H, Inoue M, Kobayashi A, Taguchi A, Li X, Yoshizawa M. Issues with the surgical treatment of antiresorptive agent-related osteonecrosis of the jaws. *Oral Dis*. 2018 Mar;24(1-2):52-56
142. Yamachika E, Matsubara M, Ikeda A, Matsumura T, Moritani N, Iida S. Treatment of Osteonecrosis of the Jaw. *J Craniofac Surg*. 2015 Oct;26(7):e575-7.
143. Khan AA, Morrison A, Kendler DL, Rizzoli R, Hanley DA, Felsenberg D et al. Case-Based Review of Osteonecrosis of the Jaw (ONJ) and Application of the International Recommendations for Management From the International Task Force on ONJ. *J Clin Densitom*. 2017 Jan - Mar;20(1):8-24.
144. Mozzati M, Arata V, Gallesio G: Tooth extraction in patients on zoledronic acid therapy. *Oral Oncol* 48:817, 2012.
145. Yamashita J, McCauley LK: Antiresorptives and osteonecrosis of the jaw. *J Evid Based Dent Pract* 12:233, 2012.
146. Fehm T, Beck V, Banys M, et al: Bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw (ONJ): Incidence and risk factors in patients with breast cancer and gynecological malignancies. *Gynecol Oncol* 112:605, 2009.
147. Kyrgidis A, Vahtsevanos K, Koloutsos G, et al: Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: a case-control study of risk factors in breast cancer patients. *J Clin Oncol* 26:4634, 2008.
148. Sivoletta S, Lumachi F, Stellini E, et al: Denosumab and anti-angiogenic drug-related osteonecrosis of the jaw: an uncommon but potentially severe disease. *Anticancer Res* 33:1793, 2013.
149. Kyle RA, Yee GC, Somerfield MR, et al: American Society of Clinical Oncology 2007 clinical practice guideline update on the role of bisphosphonates in multiple myeloma. *J Clin Oncol* 25:2464, 2007
150. Bonacina R, Mariani U, Villa F, et al: Preventive strategies and clinical implications for bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: a review of 282 patients. *J Can Dent Assoc* 77:b147, 2011.
151. Lo JC, O'Ryan FS, Gordon NP, et al: Prevalence of osteonecrosis of the jaw in patients with oral bisphosphonate exposure. *J Oral Maxillofac Surg* 68:243, 2010
152. K. E. Naylor et al. Effects of discontinuing oral bisphosphonate treatments for postmenopausal osteoporosis on bone turnover markers and bone density *Osteoporosis Int*. 2018
153. Watts NB, Chines A, Olszynski WP, McKeever CD, McClung MR et al. Fracture risk remains reduced one year after discontinuation of risedronate. *Osteoporos Int*. 2008 Mar;19(3):365-72.
154. Rizzoli R. Zoledronic Acid for the Treatment and Prevention of Primary and Secondary Osteoporosis. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2010 Feb; 2(1): 3-16.
155. Greenspan S, Perera S, Ferchak MA Nace D, Resnick N. Efficacy and Safety of Single-Dose Zoledronic Acid for Osteoporosis in Frail Elderly Women A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med*. 2015;175(6):913-921.
156. Grey A, Bolland MJ, Horne A, Wattie D, House M, Gamble G, Reid IR. Five years of anti-resorptive activity after a single dose of zoledronate--results from a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Bone*. 2012 Jun;50(6):1389-93.
157. Lazarchik D. Update on Bisphosphonate Osteonecrosis of the Jaws. *PennWell*. 2013.
158. Background Document for Meeting of Advisory Committee for Reproductive Health Drugs and Drug Safety and Risk Management Advisory Committee. United States. Food and Drug Administration. September 9, 2011.
159. Graziani F, Vescovi P, Campisi G, et al. Resective surgical approach shows a high performance in the management of advanced cases of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: a retrospective survey of 347 cases. *J Oral Maxillofac Surg* 2012; 70 (11): 2501-7.
160. Henry DH, Costa L, Goldwasser F, 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* 29:1125, 2011.
161. Endodontic Implications of Bisphosphonate-Associated Osteonecrosis of the Jaws. Chicago, IL: American Association of Endodontists; 2010:4.
162. Kademani D, Koka S, Lacy MQ, et al: Primary surgical therapy for osteonecrosis of the jaw secondary to bisphosphonate therapy. *Mayo Clin Proc* 81:1100, 2006.
163. Fedele S, Porter SR, D' Aiuto F, et al: Nonexposed variant of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: a case series. *Am J Med* 123:1060, 2010.
164. O'Ryan FS, Khoury S, Liao W, et al: Intravenous bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: bone scintigraphy as an early indicator. *J Oral Maxillofac Surg* 67:1363, 2009.
165. Chiapinotto Boff, Fernanda Goncalves Salum, Maria Antonia Figueredo, Karen Cherubini. Important aspects regarding the role of microorganisms in bisphosphonates-related osteonecrosis of the jaw. *Archieves of Oral Biology*. 59 (2014) 790-799.
166. O'Halloran M, Boyd NM, Smith A (2014). Denosumab and osteonecrosis of the jaws--the pharmacology, pathogenesis and a report of two cases. *Aust Dent J* 59: 516-519.
167. Thumbigere-Math V, Michalowicz BS, Hughes PJ et al (2015). Serum markers of bone turnover and angiogenesis in patients with bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw after discontinuation of long-term intravenous bisphosphonate therapy. *J Oral Maxillofac Surg*.
168. Badr M, Kyriakidou E, Atkins A, Harrison S. Aggressive denosumab-related jaw necrosis - a case series. *Br Dent J*. 2017 Jul 7;223(1):13-16. doi: 10.1038/sj.bdj.2017.573.



Material exclusivo del cuerpo médico

Código: **PENDIENTE**