

## Osteonecrosis Maxilar asociada a Medicación: como interactuar con los médicos tratantes y entre colegas.

Medication related Osteonecrosis of the Jaw interacting with physicians and dentists.

Silvana Noemi Picardo<sup>1,2,3</sup> Gustavo Horacio Lopreite<sup>4</sup> Sergio Armando Rodriguez Genta<sup>1,2,3</sup> Eduardo Rey<sup>2,4,5</sup> Jorge Mario Basilaki<sup>4</sup>

<sup>1</sup> AAOMM (Asociación Argentina de Osteología y Metabolismo Mineral)

<sup>2</sup> Especialidad Cirugía Maxilo Facial Facultad de Odontología Universidad Maimónides

<sup>3</sup> Ciencias Biomédicas, Facultad de Medicina UCA.

<sup>4</sup> Universidad Kennedy

<sup>5</sup> Especialidad Cirugía Maxilo Facial Facultad de Odontología UNNE.

### RESUMEN

En los últimos años se ha tomado conocimiento de un evento adverso ante tratamientos con medicamentos como ser: drogas Antirresorptivas, Antiangiogénicas e Inmuno moduladores: patología conocida como Osteonecrosis Maxilar asociada a Medicación y generalmente asociada a la realización de procedimientos quirúrgicos odontológicos.

En nuestra práctica asistencial, es muy frecuente recibir un paciente al que ya se le ha realizado o a quien se plantea realizar algún procedimiento que involucre manipulación ósea maxilar, al mismo tiempo, necesita iniciar o está recibiendo un tratamiento con dichos Medicamentos por alguna patología metabólica ósea (pacientes oncológicos metastásicos o pacientes osteoporóticos).

Ninguna medicación al respecto, puede ser suspendida, ni espaciada sin autorización médica, dado que no es de competencia del odontólogo.

El diagnóstico presuntivo de Osteonecrosis Maxilar asociada a Medicación debe ser confirmado clínicamente por un odontólogo, quien solicitará imágenes radiológicas para establecer el estadio de la lesión. La anamnesis correcta permite establecer un diagnóstico diferencial entre Osteonecrosis Maxilar asociada a Medicación, Osteomielitis y Osteorradionecrosis. El trabajo conjunto del médico y el odontólogo puede prevenir la aparición de la ONMM, un evento infrecuente, pero que puede generar elevada morbi- mortalidad en los pacientes. La comunicación fluida entre profesionales tenderá a evitar no solo la incertidumbre y desconfianza de los pacientes, sino también que se produzcan lesiones con la consecuente necesidad de tratamientos de mayor complejidad.

**Palabras claves:** Antiangiogénicos, Antirresorptivos, Inmuno Moduladores, Manipulación ósea, Osteonecrosis.

### ABSTRACT

In recent years, an adverse event has been reported in response to treatment with Antiresorptive, Antiangiogenic drugs or Immuno modulators, pathology known as: Medication Related Osteonecrosis of the Jaw and generally associated with dental surgical procedures.

In our healthcare practice it is very common to receive a patient who has already undergone or who is planning to perform a procedure involving maxillary bone manipulation, at the same time, needs to start or is receiving Medication treatment for some pathology bone metabolism (metastatic cancer patients or osteoporotic patients).

No medication can be suspended or spaced without medical authorization. Dentists should not take decisions about medication prescription. The presumptive diagnosis of Medication related Osteonecrosis of the Jaw must be clinically confirmed by a dentist, who will order radiological studies to establish the stage of the injury. The correct anamnesis helps differentiate Medication related Osteonecrosis of the Jaw from Osteomyelitis and Osteoradionecrosis. The collaboration between physician and dentist can prevent the appearance of Medication Related Osteonecrosis of the Jaw, that is an infrequent event, but can generate high morbidity in patients. Fluid communication between professionals will tend to avoid, not only the uncertainty and distrust of patients, but also the occurrence of injuries needing complex treatments.

**Keywords:** Antiangiogenic, Antiresorptive, Bone manipulation, Immuno Modulator, Osteonecrosis.

## INTRODUCCIÓN

Es sabido, que las drogas antirresortivas: Bifosfonatos (BP) y Anticuerpos Monoclonales: Denosumab (DS) suprimen la actividad osteoclástica en forma irreversible en el caso de los BP y reversible en el caso del DS [1-2]. Las drogas antiangiogénicas son útiles para evitar la proliferación vascular y progresión del cáncer, pero también inhiben la vascularización, por lo tanto, la reparación de la zona maxilar afectada. Se ha demostrado también un efecto antiangiogénico transitorio, con los BP tanto a alta o baja concentración, vale aclarar, que las potencias relativas de los BP a alta concentración, tendrían mayor potencial antiangiogénico [4-5]. Los BP son compuestos sintéticos anticatabólicos, con un mecanismo de acción irreversible, utilizados por la Medicina hace más de tres décadas para el tratamiento de desórdenes esqueléticos: Osteoporosis, Enfermedad de Paget, Hipercalcemia asociada a Mieloma Múltiple y metástasis óseas, Osteogénesis Imperfecta y Displasia Fibrosa [6].

Los BP nitrogenados aparte de actuar como análogos de tóxicos de ATP, se comportan como diana molecular de FPP-sintetasa; esto implica la inhibición de la síntesis de colesterol, la vía mevalonato, consecuentemente la bomba de GTPasa y las resultantes Proteína G, Ras, Rho, Rac, afectando la organización del citoesqueleto, tráfico de vesículas como transporte intracelular, formación del borde en cepillo osteoclástico y proliferación celular con la resultante apoptosis del osteoclasto [6]. Estos fármacos producen, además, la suspensión de la angiogénesis ya que inhiben el factor de crecimiento angiogénico (VEGF) [7]. Tanto los BP como el DS comparten el mecanismo de acción reversible afectando la expresión del RANKL (Receptor de Activación Nuclear Kappa  $\beta$  ligando), que corresponde a un factor de diferenciación osteoblástico y que es secretado por dichas células siendo responsable de la inducción a la reabsorción por parte de osteoclastos al unirse con RANK que se halla expresado en la membrana de dicho macrófago [8]. El mecanismo de acción compromete tanto a la funcionalidad farmacológica del BP y principal mecanismo de acción reversible del DS [9].

Se conoce que las drogas antirresortivas BP y DS pueden, bajo ciertas circunstancias, inducir el desarrollo de Osteonecrosis Maxilar asociada a Medicación (ONMM) [10]. Si bien la ONMM se asocian como una secuela del tratamiento BP de última generación administrados por vía endovenosa, la ONMM inducida por BP suministrado por vía oral existe, aunque es menos frecuente; al igual que las desarrolladas por DS. Por este motivo se deberían implementar las medidas preventivas que incluyen la consulta odontológica antes de iniciar una terapia con drogas antirresortivas y el control post quirúrgico de intervenciones orales que involucren tejido óseo, si existiera una cicatrización ósea tórpida, en el intervalo donde el paciente se encuentre bajo tra-

tamiento con BP o DS con diagnóstico de ONMM, tratando de evitar la manipulación ósea con motivo de prevenir la evolución a estadios clínicos de ONMM con mayor morbilidad y consecuentes evoluciones desfavorables [11]. La American Society of Bone Mineral Research (ASBMR) en el año 2007 definió a ONMM como "área ósea necrótica expuesta al medio bucal con más de ocho semanas de permanencia, en presencia de tratamiento crónico con BP, en ausencia de radioterapia en cabeza y cuello" [12]. En el año 2014 American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons (AAOMS) dividió a la MRONJ: Medication related Osteonecrosis of the jaw, en 4 estadios del 0 al 3, de acuerdo al aspecto clínico y radiológico de la lesión osteonecrótica: estadio 0: Lesión osteonecrótica sin evidencia signo-patognomónica de osteonecrosis; estadio 1: Lesión osteonecrótica con signos clínicos y ausencia de sintomatología clínica; estadio 2: Lesión osteonecrótica con signo y sintomatología clínica evidente; estadio 3: Lesión osteonecrótica con signo y sintomatología evidente que compromete a estructuras nobles: fracturas patológicas, anestesia del nervio dentario inferior, comunicación buco-nasal, comunicación buco-sinusal, fístulas cutáneas [10]. y en el año 2022 la AAOMS incorporó a las drogas Inmuno Moduladoras como medicación posiblemente desencadenante de ONMM [1].

Cabe destacar que dichas lesiones óseas ONMM sólo tienen competencia en los huesos maxilares, situación que se desprende del origen ectomesenquimático de los mismos, ante la presencia de piezas dentarias que están involucradas en la función masticatoria (tolerando fuerzas oclusales) y manteniendo un equilibrio dinámico con la microbiota indígena de la cavidad bucal sobrecontaminada en pacientes con patología infecciosa preexistente [13]. Se conoce además que las ONMM presentan un patrón distintivo anatomopatológico que las caracteriza, tanto en pacientes prescritos con BP o con DS: "patrón histológico similar al hueso pagetoide, con signos de remodelación y aspecto trabecular en mosaico, áreas de necrosis y colonias bacterianas en superficie y entre espacios medulares" [14]. Es sabido además que no todos los pacientes bajo tratamiento con drogas antirresortivas desencadenan cuadros de ONMM, sino que existe una incidencia entre 0.8% y 12% en pacientes oncológicos y entre 0,01 a 0,04% en pacientes osteoporóticos [10].

Se estudió además la relación de ONMM con la biomarcación genómica de ciertas secuencias no acreditando resultados estadísticamente significativos. En el año 2015 se realizó el estudio GENVABO (study-genetic variants as biomarkers of jaw osteonecrosis associated with bisphosphonates) concluyendo la existencia de la posibilidad de la biomarcación genética diferencial en osteoclastos, describiendo variables genómicas comunes presentes en pacientes con ONMM diagnosticada [15].

## DISCUSIÓN

Las recomendaciones clínicas actuales para la evaluación médico-odontológica en pacientes bajo tratamientos con drogas antirresortivas y/o antiangiogénicas son: antes de iniciar un tratamiento antirresortivo a baja o alta concentración, algunos autores recomiendan realizar interconsulta con el odontólogo para evaluar potenciales necesidades quirúrgicas ya que el trabajo interdisciplinario en estos tratamientos es indispensable [4-16]. Algunos autores aconsejan a quienes reciben antirresortivos y/o drogas antiangiogénicas, realicen controles orales periódicos (semestrales), siendo la evaluación odontológica previa al comienzo de la utilización de estas drogas, la prioridad del seguimiento de los pacientes sometidos a dicha prescripción y que ante cualquier síntoma compatible con una fase precoz de ONMM el paciente solicite una consulta con su odontólogo tratante [17]. Se ha estudiado que ante el diagnóstico de ONMM en todos sus estadios (0, 1, 2, 3), cualquier maniobra odontológica quirúrgica que implique manipulación ósea, posiblemente amplíe volumétricamente el lecho necrótico por las características farmacocinéticas de los antirresortivos y antiangiogénicos.

Es preciso realizar diagnóstico diferencial acerca de distintas patologías infecciosas que involucran el tejido óseo con respecto a su etiología, ya que desde el punto de vista clínico radiológico las patologías que se describen a continuación presentan similares características [16]. Es sabido, que en el caso de osteomielitis su causa es microbiológica, por ende: con el cultivo pertinente del cual se desprende el antibiograma, realizando la maniobra de resección correcta, la evolución es favorable, ya que el acoplamiento celular osteoblasto-osteoclasto no está comprometido en la cicatrización ósea. En el caso de la osteoradionecrosis, su factor etiológico es físico, la cual produce un daño al material genético celular, tanto del osteoblasto como del osteoclasto de manera temporaria acorde al potencial de la radiación, pero, aun así, cuando transcurre el tiempo, la resolución terapéutica es idéntica al tratamiento de las osteomielitis [17].

Con respeto a la terapéutica conservadora, dependiendo de la concentración intraósea acumulada de drogas prescriptas: tiempo dependiente, los focos necróticos evolucionan exfoliándose espontáneamente, luego de clivarse en el límite entre tejido óseo sano y necrótico, debiéndose a las microfracturas producidas histológicamente ante la falta de vascularización, proceso que puede demorar entre un lapso de 6 meses a 14 años bajo tratamiento con técnica conservadora de ONMM, teniendo en cuenta que el ojo clínico del operador, debe estar adiestrado. El diagnóstico clínico de ONMM se lleva a cabo bajo los parámetros establecidos por AAOMS [18]. Pacientes que se hallen bajo tratamiento farmacológico con drogas antirresortivas con consumo > a 3 años de BP vía oral o 6 meses con intravenosa o luego de 3 años de DS y pacientes oncológicos desde el

inicio de tratamiento con AR y/o AG. La necesidad quirúrgica en esta oportunidad del tratamiento antirresortivo o antiangiogénico deberá ser evaluada con el médico tratante en forma interdisciplinaria ante la posible diseminación a planos profundos que comprometan la vida del paciente (infecciones con diseminación a mediastino o a meninges). No se aconseja la planificación quirúrgica que comprometa la manipulación de tejido óseo. Se deriva oportunamente al odontólogo tratante del paciente con motivo de abordaje odontológico con respecto a terapias que no implican dicha manipulación, para lograr la rehabilitación de su sistema estomatognático mediante prótesis fija o removible [11]. Se debe llevar a cabo una inspección radiológica mediante Rx panorámica, Tomografía Axial computada y/o Tomografía Cone Beam en el caso que la situación clínica lo requiera. El seguimiento de los pacientes es semestral con la finalidad de evaluar la secuestrectomía espontánea (si el paciente fuera diagnosticado con ONMM), así mismo si el paciente, ante la morbilidad de su patología requiriera de atención odontológica oportuna, se extenderá dicha accesibilidad. para que no existan exposiciones óseas bucales en estos pacientes [11-14-18].

No se considera necesaria la prescripción de profilaxis antibiótica en pacientes consumidores de antirresortivos y/o drogas antiangiogénicas, ya que según la American Heart Association no existe riesgo alguno de generar endocarditis bacteriana. El criterio de prescripción de antibióticos debe ser evaluado en conjunto de acuerdo a las características del caso clínico [19]. Las terapéuticas odontológicas aconsejadas por los autores constan de: remoción de caries con la consecuente operatoria dental; destartraje supragingival en periodoncia; prótesis fija y removible (aliviada en la zona del secuestro óseo); endodoncia: cumpliendo un rol fundamental en la patología asociada, especialmente en los restos radiculares debido a la imposibilidad de realizar exodoncias. En todos estos pacientes las exodoncias deben ser realizadas como último recurso y previa evaluación [20]. La toma de muestra ósea biopsica in vivo estará indicada sólo en los casos que junto con el oncólogo tratante, se decida realizar diagnóstico diferencial con metástasis ósea o sarcomatización (situación de muy baja incidencia), de manera contraria no se aconseja la toma de muestra in vivo en pacientes que consumen antirresortivos a baja concentración [21]. El estudio anatomopatológico de la muestra, una vez exfoliado el tejido óseo necrótico, se realizará bajo técnica de desmineralización. [14].

Es sabido que el cultivo microbiológico en medio anaerobio, se realizará cuando la antibióticoterapia empírica no sea efectiva, decisión a tomar junto con el infectólogo tratante. Los antibiogramas generalmente, no son aplicables para determinar el correcto tratamiento de las ONMM ya que la microbiota hallada al realizar el cultivo microbiológico, en su gran mayoría corresponde a la microbiota indígena bucal en condiciones de enfermedad periodontal: *Phorphyromona gingivalis* y *Actinomyces actino-mycetemcomitans* [22]. Se recomienda

además que el paciente realice antisepsia de la lesión mediante buches o irrigaciones (en el caso que existiera fístula mucosa) periódicamente con clorhexidina 0.12%, yodo povidona, cloruro de cetilpiridinio + bencidamina, rifampicina 0,05%, a razón de 3 veces/día, rotándolo el antiséptico cada 15 (quince) días [23-24-25] y también Enzimas de lactosuero bovino (Bioluxor Med ®), utilizándolos en conjunto en todas sus prescripciones: pasta dental, spray, colutorio, gel; con motivo de optimizar la efectividad del producto. En caso de sintomatología dolorosa, la bibliografía recomienda utilizar tratamiento analgésico, de preferencia AINES (Ibuprofeno, Naproxeno, Flurbiprofeno, Diclofenac, etc.), dependiendo de la tolerancia gástrica del paciente. De ser necesario se prescribiría habitualmente algún protector gástrico como: Omeprazol con el fin de inhibir la bomba de protones a nivel estomacal [26]. La antibióticoterapia está indicada sólo en momentos clínicos de reagudización inflamatoria de la lesión. Los antibióticos  $\beta$ -lactámicos se utilizan de preferencia, ya que presentan el espectro empírico adecuado para tratar necrosis (microbiota anaerobia gramh negativa): Aminopenicilina combinada con inhibidores de las  $\beta$  Lactamasas: Amoxicilina 500 mg + Ácido clavulánico 125 mg cada 8 hs durante 7-10 días, Nitroimidazoles: Metronidazol 500 mg cada 8 hs durante 7-10 días, Fluorquinolona: Lefloxacin 500 mg cada 8 o 12 hs dependiendo la comorbilidad de la infección, durante 7-10 días. El antibiótico de elección dependerá de la gravedad del cuadro clínico o de las características anafilácticas del paciente siendo siempre consensuada con el médico tratante [27].

Respecto al tratamiento de ONMM la AAOMS ofrece una postura quirúrgica en el caso de pacientes en estadio 3, proponiendo diferentes intervenciones: resección y colocación de fijación rígida; resección con colocación demorada de fijación rígida; resección con o sin fijación rígida con reemplazo de tejidos blandos mediante colgajos; resección y reemplazo de tejidos necróticos con colgajos de tejido blando: este tema es muy controversial dado que la experiencia muestra que no siempre los resultados son positivos y las consecuencias suelen ser negativas [18]. Algunos autores, preconizan para el tratamiento la utilización de Cámara Hiperbárica (HBO<sub>2</sub>), ya que establece un gradiente de oxígeno propio [28]. Otros autores proponen la utilización de ozono-terapia o plasma rico en plaquetas (PRP) o plasma rico en fibrina (PRF) [29-30]. En Italia existe una técnica terapéutica conservadora para eliminar el tejido óseo necrótico como método alternativo de resección quirúrgica de las ONMM, que utiliza luz de baja potencia láser. (Er: Yag laser y LLLT, Low-level laser therapy). El Er: Yag, emite radiación de 2,94 nm. el cual genera la reabsorción de hidroxiapatita y agua, produciendo ablación mecánica provocando micro-explosiones por vapor de agua. El LLLT se utiliza para desbridar tejido duro: hueso, esmalte y dentina [30-31-32]. Otra posibilidad terapéutica de tipo traumática llevada a cabo en el departamento de Fisiología Clínica, Facultad de Odontología, Turín, Italia consiste en la utilización de un aparato piezoeléctrico ultrasónico quirúrgico [33]. Otros presentaron

la prescripción de teriparatide o combinación de pentoxifilina + vitamina E [34]. En el presente, respecto a las propuestas enunciadas, no se han registrado éxitos terapéuticos demostrados en forma prospectiva, aleatoria, randomizada en una población estadísticamente significativa a doble o triple ciego con controles postoperatorios a distancia, a pesar de ser una alternativa a tener en cuenta, la implementación terapéutica sugerida es clínicamente engorrosa.

## CONCLUSIONES

En el caso de la patología ONMM, su característica fundamental, se posiciona en la particularidad bioquímica de expresión farmacocinética de las drogas antirresortivas y antiangiogénicas, inhibiendo de forma reversible (DS) o irreversible (BP) la funcionalidad del osteoclasto. De ello se desprende entonces, la consideración de evitar invadir el tejido óseo y realizar terapéuticas resectivas en los casos de diseminación infecciosa sistémica, ya que su resolución a largo plazo no sería efectiva debido a que la droga (BP) presenta franca acumulación a distancia, característica utilizada por los médicos tratantes y no tendría relevancia clínica sugerir su suspensión [13]. Si evaluamos el mecanismo de acción reversible de DS en el estudio FREEDOM, el abordaje odontológico sería aconsejable debido a su reversibilidad, pero debemos tener presente la problemática osteopática asociada a la suspensión abrupta de los tratamientos con dicha medicación: fracturas espontáneas, pérdida abrupta de masa ósea, etc. referidos en el Post Hoc [1]. Desde este punto de vista, no sería una opción recomendable solicitar la suspensión de DS bajo ningún concepto, si el médico requiere de su acción. Menos aún en pacientes oncológicos, los cuales dependen de los antirresortivos y/o antiangiogénicos para no propagar sus metástasis óseas [18].

Finalmente, resulta indispensable actuar en forma interdisciplinaria con el médico tratante, condición indispensable para abordar el tratamiento sistémico integral de nuestros pacientes, a fin de proporcionar tanto su contención física como psíquica controlando condiciones de morbi-mortalidad.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1.- Ruggiero SL, Dodson TB, Aghaloo T, Carlson ER, Ward BB, Kademani D. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons' Position Paper on Medication-Related Osteonecrosis of the Jaws-2022 Update. *J Oral Maxillofac Surg.* 2022; ;80(5):920-943.
- 2.- Black DM, Delmas PD, Eastell R, Reid IR, Boonen S, Cauley JA, Cosman F, Lakatos P, Leung PC, Man Z, Mautalen C, Mesenbrink P, Hu H, Caminis J, Tong K, Rosario-Jansen T, Krasnow J, Hue TF, Sellmeyer D, Eriksen EF, Cummings SR; HORIZON Pivotal Fracture Trial. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med.* 2007; 356(18):1809-182.
- 3.- Bone, H.G., et al., 10 years of denosumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis: results from the phase 3 randomised FREEDOM trial and open-label extension. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, 2017; 5(7): p. 513-523.

- 4.- Guelman R, Larroude MS, Mansur JL, Sánchez A, Vega E, Zanchetta MB, Picardo SN, Rodríguez Genta, Rey E. Osteonecrosis de los maxilares asociada a Medicamentos (ONMM). *Actual. Osteol.* 2020; 16(3): 232-252.
- 5.- Misso, G., et al., Evaluation of the in vitro and in vivo antiangiogenic effects of denosumab and zoledronic acid. *Cancer Biol Ther*, 2012; 13(14): p. 1491-500 6.- Pimolbutr, K., S. Porter, and S. Fedele, Osteonecrosis of the Jaw Associated with Antiangiogenics in Antiresorptive-Naive Patient: A Comprehensive Review of the Literature. *Biomed Res Int*, 2018. 2018: p. 8071579.
- 7.- Honorary Director, Second Division of Endocrinology, Alexandra Hospital, Athens Greece. Bisphosphonate- associated adverse events. *Hormones* 2009, 8 (2): 96-110.
- 8.- Aragon-Ching JB, Ning YM, Chen CC, Latham L, Guadagnini JP, Gulley JL, Arlen PM, Wright JJ, Parnes H, Figg WD, Dahut WL. Higher incidence of Osteonecrosis of the Jaw (ONJ) in patients with metastatic castration resistant prostate cancer treated with antiangiogenic agents. *Cancer Invest.* 2009, Feb; 27(2):221-6.
- 9.- Bone HG, Wagman RB, Brandi ML, Brown JP, Chapurlat R, Cumings SR, Czerwinski E, Fahrleitner A, Kendler DL, Lippuner K, Regisnter Y, Roux C, Malouf J, Bradley MN, Daysadeh NS, Wang A, Dakin P, Pannaciuoli N, Dempster DW, Papapoulos S; 10 years of denosumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis: results from the face 3 randomised FREEDOM trial and open-label extension; *Lancet Diabetes Endocrinol*; 2017; 5 (7):513-523
- 10.- Aliya AK, Morrison A, Hanley DA, Felsenberg D, McCauley LK, O'Ryan F, Reid IR, Ruggiero S, Taguchi A, Tetradis S, Watts NB, Barandi ML, Peters E, Guise T, Eastell R, Cheung AM, Morin SN, Masri BK, Davison S, Kendler DL, Sándor GK, Josse RG, Bhandari M, El Rabban M, Pierroz DD, Sulimani R, Saunders DP, Brown JP Compston J. On behalf of International Task Force on Osteonecrosis of the Jaw. Diagnosis and Management of Osteonecrosis of the Jaw: A Systematic Review and International Consensus. *American Society for Bone and Mineral Research* 2014. *J B Miner. Res* 2014; 30: 3-23.
- 11.- Picardo SN, Rey EA, "Clinical Healthcare Protocol For Bisphosphonate Related Osteonecrosis Of The Jaw" *International Journal Of Dentistry And Oral Health*; 2017; 3; 42-44
- 12.- Burr DB; ASBMR Task Force. Summary of ASBMR Task Force on ONJ. *J. Musculoskelet Neuronal Interact*; 2007; 7(4):354-5.
- 13.- Fleisher KE; Kontio R; Otto S; Antiresorptive drug-related osteonecrosis of the jaw (ARONJ)- a guide to research. *AOCMF*; 2016; Switzerland
- 14.- Paparella M L, Brandizzi D, Santini Araujo E, Cabrini RL. Osteonecrosis of the Jaw Associated with Bisphosphonates. A. *Histopathological Study of 24 Cases.* *JMS Dent* 2014; 2(3): 1037
- 15.- Fung PL; The GENVABO study-genetic variants as biomarkers of jaw osteonecrosis associated with bisphosphonates: a large, multicentre genome-wide association study and detailed analyses of clinical phenotype; *Doctoral Thesis: Institute, University College London*, 2015.
- 16.- Picardo S.N., Rey E.A., Osteonecrosis Of The Jaw In Patients Undergoing Long-term Treatment With Bisphosphonates: Incidence And Associated Characteristics; *Journal Of Clinical And Medical Case Study*; 2017; 2; 48-54.
- 17.- Picardo, SN., Rodríguez Genta SA., Rey EA., Osteonecrosis maxilar asociada a bisfosfonatos en pacientes osteoporóticos. *Revista Española de Cirugía Oral y Maxilofacial*, 2015; 37(2): p. 103-107.
- 18.- Ruggiero, S.L., et al., American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw--2014 update. *J Oral Maxillofac Surg*, 2014; 72(10): p. 1938-56.
- 19.- Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, et al. 2017 AHA/ACC Focused Update of the 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation.* 2017; 135(25): 1159-1195.
- 20.- Picardo SN, Rodríguez Genta SA, Basilaki, JM, Loppreite GH, Rey EA, Relationship Between MRONJ and Endodontic Treatment, *Dentistry Journal*; 2020; 5 (4); 527-529.
- 21.- Junquera, L.M. and R. Martín-Granizo, Diagnóstico, prevención y tratamiento de la osteonecrosis de los maxilares por bisfosfonatos: Recomendaciones de la Sociedad Española de Cirugía Oral y Maxilofacial (SECOM). *Revista Española de Cirugía Oral y Maxilofacial*, 2008; 30: p. 145-156.
- 22.- Sedghizadeh PP, Kumar SK, Gorur A, Schaudinn C, Shuler CF, Costerton JW. Identification of microbial biofilms in osteonecrosis of the jaws secondary to bisphosphonate therapy. *J Oral Maxillofac Surg.* 2008; 66(4): 767-75.
- 23.- Lim KS, Kam PC. Chlorhexidine--pharmacology and clinical applications. *Anaesth Intensive Care.* 2008; 36(4):502-512.
- 24.- Farzan, A., & Firoozi, P. Common Mouthwashes for Pre-procedural Rinsing in Dental Practice: Wich One is Appropriate for Eliminating Coronaviruses? A Mini Literature Review. *Journal of "Regeneration, Reconstruction & Restoration"*, 5, 2.
- 25.- Godel A, Marchou B, Rifampicina, ECM- Tratado de Medicina. 2007; 11; (2); 1-4
- 26.- Chiapinotto Boff R, Gocalves Salum F, Figueiredo M.A, Cherubini K. Important aspects regarding the role of microorganisms in bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *Oral Biology*; 2014; 59: 790-799.
- 27.- Albanese M, Zotti F, Capocasale G, Bonetti S, Lonardi F, Nocini PF. Conservative non-surgical management in medication related osteonecrosis of the jaw: A retrospective study *Clin Exp Dent Res.* 2020;10.1002.
- 28.- Freiberger J, Feldmeier J. Evidence Supporting the Use of Hyperbaric Oxygen in the Treatment of Osteoradionecrosis of the Jax. *J. Oral Maxillofac. Surg.* 2010; 68: 1903-1906.
- 29.- Del Fabbro M, Gallesio G, Mozzati M. Autologous platelet concentrates for bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw treatment and prevention. A systematic review of the literature. *European Journal of Cancer*, 2015; 51: 62-74.
- 30.- Fornaini C, Cella L, Oppici A, et al. Laser and Platelet-Rich Plasma to treat Medication-Related Osteonecrosis of the Jaws (MRONJ): a case report. *Laser Ther.* 2017;26(3):223-227.
- 31.- Vescovi P, Manfredi M, Merigo E, Meleti M, Fornaini C, Rocca JP, Nammour S. Surgical approach with Er:YAG laser on osteonecrosis of the jaws (ONJ) in patients under bisphosphonate therapy (BPT). *Laser Med Sci.* 2010; 25: 101-113
- 32.- Belir AS, Emes Y, Aktas I, Aybar B, Issever H, Molinas Mandel N, Cetin O, Oncu B. Bisphosphonate-related osteonecrosis: laser-assisted surgical treatment or conventional surgery? *Laser Med Sci*; 2011; 2: 815-823.
- 33.- Scoletta M, Arduino P, Pol R, Arata V, Silvestri S, Chiecchio A, Mozzati M. Initial Experience on the Outcome of Teeth Extractions in Intravenous Bisphosphonate-Treated Patients: A Cautionary Report *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery.* 2011; 69(2): 456-462.
- 34.- Ruggiero S, Saxena D, Tetradis S, Aghaloo T, Ioannidou E. Task Force on Design and Analysis in Oral Health Research: Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw. *JDR Clin Trans Res.* 2018;3(3):222-225,3

**Autor de correspondencia:**

PhD Silvana Noemi Picardo  
e-mail: silvana\_picardo@hotmail.com

Los autores declaran no presentar conflicto de interés.

Recibido: 30/08/2022

Aceptado: 30/09/2022