

Osteonecrosis de los Maxilares, Puesta al Día

Medication Related Osteonecrosis of the Jaw, Update

Erita Cordero^{1,2} & Ignacio Aguero³

CORDERO, E. & AGÜERO, I. Osteonecrosis de los maxilares, puesta al día. *Int. J. Odontostomat.*, 16(1):52-59, 2022.

RESUMEN: La osteonecrosis también conocida como una necrosis avascular del hueso, es una condición degenerativa producida por la pérdida en la irrigación sanguínea, debido a la toxicidad directa en los tejidos óseos provocadas por quimioterapia, radioterapia, daño térmico, fumar y en la última década con la aparición de medicamentos como los bifosfonatos (BF), denosumab y medicamentos antiangiogénicos, con los cuales hemos ido conociendo más sobre esta patología. La principal hipótesis de la fisiopatología de esta enfermedad es la inhibición de la angiogénesis, pero también se considera como hipótesis la toxicidad de los tejidos blandos o la disfunción adquirida de la inmunidad. En el año 2003 fue relatada por primera vez la relación entre BF y osteonecrosis maxilar (ONM). Ese mismo año fue descrito que pacientes con mieloma múltiple que recibían pamidronato podrían desarrollar necrosis avascular de los maxilares. Otras publicaciones informaban sobre pacientes que requerían tratamiento para necrosis ósea intra-oral de ocurrencia espontánea después de extracciones dentales o trauma oral. La primera denominación a esta patología fue (BRONJ) por sus siglas en inglés, se refería a ONM relacionada a BF. En 2014 la Asociación Americana de Cirujanos Orales y Maxilofaciales (AAOMS) publicó una nueva definición (position paper) renombrándolo como MRONJ (osteonecrosis de los maxilares relacionada a medicamentos) ONMRM. El rol en la identificación de pacientes con riesgo de ONMRM es fundamental. Los estudios han demostrado que el riesgo de desarrollar la afección se puede reducir sustancialmente si los pacientes son evaluados por un profesional dental y se toman medidas preventivas. La presente revisión narrativa realiza un recorrido desde la historia, los medicamentos involucrados, y diferentes estrategias de tratamientos propuestos, haciendo hincapié en la conducta que debemos seguir los cirujanos dentistas para enfrentar estos casos de forma temprana y prevenir su evolución.

PALABRAS CLAVE: osteonecrosis de los maxilares, osteonecrosis por medicamentos, bifosfonatos

INTRODUCCIÓN

La osteonecrosis también conocida como una necrosis avascular del hueso, es una condición degenerativa producida por la pérdida en la irrigación sanguínea, debido a la toxicidad directa en los tejidos óseos provocadas por quimioterapia, radioterapia, daño térmico, fumar y en la última década con la aparición de medicamentos como los bifosfonatos (BF), denosumab y medicamentos antiangiogénicos, con los cuales hemos ido conociendo más sobre esta patología (Singar *et al.*, 2020).

La principal hipótesis de la fisiopatología de esta enfermedad es la inhibición de la angiogénesis, pero también se considera como hipótesis la toxicidad

de los tejidos blandos o la disfunción adquirida de la inmunidad (Singar *et al.*).

En el año 2003 fue relatada por primera vez la relación entre BF y osteonecrosis maxilar (ONM) (Wang *et al.*, 2003). Marx & Stern (2003) en el mismo año describieron que pacientes con mieloma múltiple que recibían pamidronato podrían desarrollar necrosis avascular de los maxilares. Otras publicaciones informaban sobre pacientes que requerían tratamiento para necrosis ósea intra-oral de ocurrencia espontánea después de extracciones dentales o trauma oral (Jaimes *et al.*, 2008). La primera denominación a esta patología fue (BRONJ) por sus siglas en

¹ Servicio de Cirugía Oral y Maxilofacial, Hospital Clínico San Borja Arriarán. Santiago de Chile.

² Departamento de Cirugía Oral y Máxilofacial. Facultad de Odontología de la Universidad de Chile.

³ Cirujano Dentista, Universidad de Chile.

inglés, se refería a ONM relacionada a BF (Singar *et al.*). En 2014 la Asociación Americana de Cirujanos Orales y Maxilofaciales (AAOMS) publicó una nueva definición (position paper) renombrándolo como MRONJ (osteonecrosis de los maxilares relacionada a medicamentos) ONMRM (Ruggiero *et al.*, 2014).

¿Por qué fue el cambio? porque en el transcurso de los años se reportaron casos no solo en pacientes con BF endovenosos (EV) u orales, sino con otros antiresortivos y antiangiogénicos y/o anticuerpos monoclonales.

¿QUÉ MEDICAMENTOS SON ÉSTOS Y POR QUÉ SU USO?

Antiresortivos: Incluye los Bifosfonatos e Inhibidores de RANKL conocidos como anticuerpos monoclonales.

La indicación más común de uso de BF es en pacientes con osteoporosis, reduciendo la propagación de la enfermedad, el dolor y minimizando los riesgos de fracturas. Además, otras indicaciones para su uso incluyen mieloma múltiple, cáncer metastásico, cáncer de mama (estadío 4), cáncer de pulmón y próstata, hipercalcemia maligna y enfermedad de Paget (raro) (Jaimes *et al.*; Aghaloo *et al.*, 2015; Singar *et al.*; AIDhalaan *et al.*, 2020).

Los BF más comúnmente usados son el ácido zolendrónico y el pamidronato (Singar *et al.*), sin embargo, existen varios nombres y con distinta indicación como se observa en la Tabla I.

Los BF y otras drogas antiresortivas como

Tabla I. Principales Medicamentos Antiresortivos y sus aplicaciones.

Principales Antiresortivos y sus aplicaciones	
Pamidronato 1991	Tumores Malignos
Zolendronato 2001	
Alendronato 1997	
Risedronato 1998	
Boniva (Ibandronato) 2005	Osteoporosis
Zoledronato 2007	
Denosumab 2010	
Amgen 2010	

denosumab inhiben la función de los osteoclastos, su diferenciación y aumentan la apoptosis de los osteoclastos teniendo como consecuencia que decaiga la remodelación ósea. Tienen una fuerte afinidad por la hidroxiapatita, se acumulan en la matriz ósea y se quedan retenidos ahí por largos periodos de tiempo

(en el caso de BF). Este depósito se incorpora en el osteoclasto a través de la transcitosis durante el proceso de reabsorción derivando en una mala función de los osteoclastos (Singar *et al.*).

El riesgo de desarrollar ONMRM depende del tipo de BF, duración del tratamiento, vía de administración y la presencia de otras enfermedades sistémicas y situación local (Singar *et al.*). La prevalencia de ONMRM por uso de BF EV es de 0,8-12 % (Aghaloo *et al.*) y con Denosumab 0,7-1,7 % (Khan *et al.*, 2017). El riesgo después de 12 meses de uso es de más del 1 % y después de 4 años de uso es de 11 %. Por otro lado, el riesgo con BF orales es de 0,01-0,1 %. En la literatura se concluye que los BF orales deben seguirse y controlarse por 3 años (Foncea *et al.*, 2020).

Anticuerpos Monoclonales (Denosumab): inhiben al ligando RANK (RANKL), este es producido por osteoblastos y células mesenquimales y es una de las citoquinas más importantes que regulan la diferenciación, función y supervivencia de los osteoclastos (Singar *et al.*).

Denosumab (Prolia®) es también utilizado para tratamiento efectivo para la osteoporosis y reduce efectivamente el riesgo de fracturas. Se administra de manera subcutánea 2 veces al año (cada 6 meses) y no permanece en el esqueleto por largos periodos de tiempo, es mejor tolerado, de vida media corta y produce menor nefrotoxicidad (Khan *et al.*).

En pacientes con cáncer, se ha estimado que la ONMRM ocurre entre el 1 % a 15 % de las personas que reciben tratamiento con dosis altas de BF o denosumab. En pacientes con osteoporosis, el riesgo parece ser sólo mínimamente mayor que el observado en la población general que no toma ninguna terapia con BF o denosumab (1 de cada 10.000 y 1 de cada 100.000 por año de uso) (Khan *et al.*). Por ejemplo: las dosis son 60 mg 2 veces al año y las de oncología que se dan para prevenir la progresión de la metástasis ósea son de 120 mg. lo que explicaría estos hallazgos (Khan *et al.*).

Antiangiogénicos y Corticoides: Los antiangiogénicos administrados en conjunto con antiresortivos tienen una asociación significativa entre la duración de la exposición y el desarrollo de ONMRM. Por otro lado, algunas drogas como esteroides y/o metotrexato se pueden asociar con ONMRM sobre todo si son utilizados de forma sistémica por larga data.

El metrotrexato está indicado en el tratamiento de una serie de tumores sólidos, neoplasias hematológicas y artritis reumatoide, pero la aparición de ONMRM no está descrita con su uso aislado (Singar *et al.*). Pacientes en tratamientos con corticoides no parecen causar ONMRM por sí solos, en los pacientes a los que se les administra concomitantemente BP o denosumab, estos podrían tener un mayor riesgo de desarrollar ONMRM (Singar *et al.*).

Patogénesis. La inhibición de la remodelación ósea se considera una de las principales causas para el desarrollo de ONMRM. La remodelación ósea es un proceso complejo por el cual el hueso viejo es reemplazado por hueso nuevo, incluye tres fases: reabsorción ósea, transición y la formación ósea, que se logra mediante la coordinación de osteoblastos, osteocitos, osteoclastos y revestimiento óseo celular (Singar *et al.*).

En la mayoría de la literatura disponible, la extracción dental fue seguida por osteonecrosis, comúnmente los dientes extraídos tenían enfermedad periodontal preexistente o enfermedad periapical y secreción de pus (Singar *et al.*). De acuerdo con algunos autores como Aghaloo *et al.*, la enfermedad periodontal y antirresortivos son suficientes para inducir osteonecrosis en estudio en ratas, donde las histología e imágenes son similares a los humanos.

Rol de los Cirujanos Dentistas. El rol en la identificación de pacientes con riesgo de ONMRM es fundamental. Los estudios han demostrado que el riesgo de desarrollar la afección se puede reducir sustancialmente si los pacientes son evaluados por un profesional dental y se toman medidas preventivas (Nicolatou-Galitis *et al.*, 2019). Nicolatou-Galitis *et al.* hace unas consideraciones que se explican con un diagrama de flujo en la Figura 1.

Antes de iniciar la terapia antiresortiva:

- Examen clínico con radiografías.
- Exodoncia de dientes sin posibilidad de tratamiento conservador.
- Dientes con pronóstico malo extraer.
- Rehabilitar dentición remanente.
- Manejar caries, realizar periodoncia.
- Educar al paciente y familia.

Diagnóstico. Se debe realizar una historia clínica acuciosa, sin historia previa de radiación o metástasis. Presencia de odontalgia no explicada por causa odontogénica, dolor sordo que puede irradiarse a la región de la articulación temporomandibular, dolor sinusal asociado o no a inflamación y/o engrosamiento de la mucosa del piso sinusal Alteración de la función neurosensorial, parestesia, sangrado, pus, movilidad dentaria no asociada a enfermedad

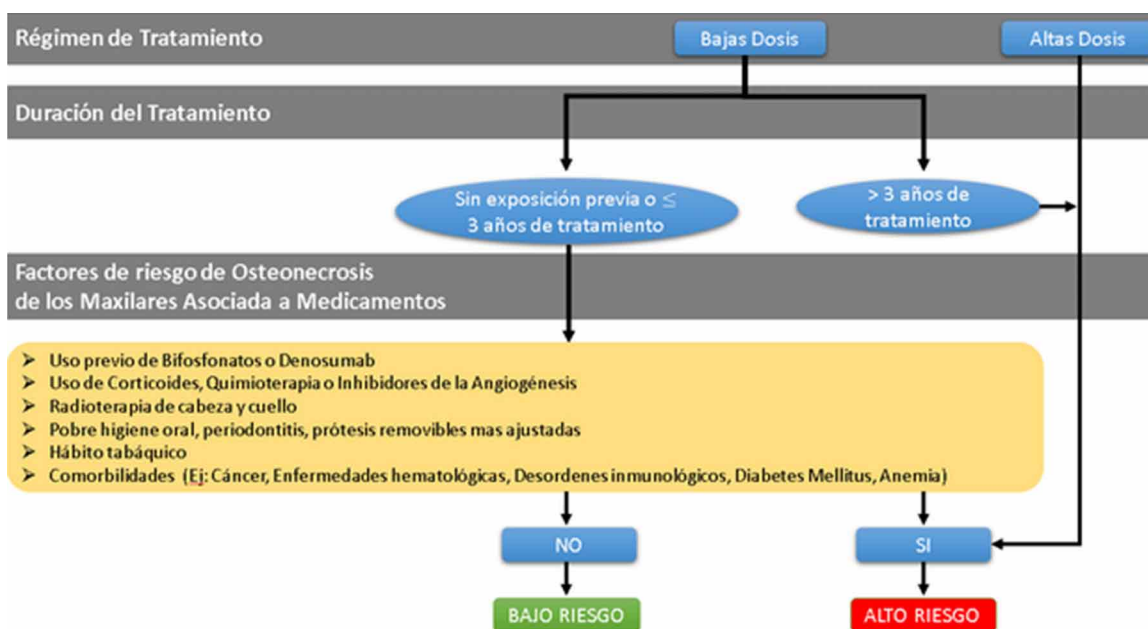


Fig. 1. Consideraciones para decidir tratamiento dental. Nota: Traducido y adaptado de "Medication-related osteonecrosis of the jaw: definition and best practice for prevention, diagnosis, and treatment" de Nicolatou-Galitis *et al.* (2019). De dominio público.

periodontal crónica; y/o fístula periapical o periodontal no asociada a necrosis pulpar por caries, trauma o restauraciones en pacientes tratados por un período de tiempo mayor a 3 años (Foncea *et al.*). Se considera que existe diagnóstico de ONMRM cuando existe exposición de hueso o fístula que se puede sondear hasta el hueso en la región maxilofacial que persiste durante más de 8 semanas (Singer *et al.*). Dependiendo de estas condiciones existen 4 etapas para diagnosticar la ONMRM según la AAOMS (Tabla II).

Tabla II. Etapas de la Osteonecrosis de los Maxilares asociada a Bifosfonatos según la AAOMS. Nota: Traducido y adaptado de "American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons Position Paper on Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw—2014 Update" de Ruggiero *et al.* (2014). De dominio público.

- | | |
|---|--|
| 0 | Sin evidencia clínica de hueso necrótico, pero hallazgos clínicos, cambios radiográficos y síntomas inespecíficos. |
| 1 | Hueso o fístulas expuestas y necróticas que provienen del hueso en pacientes asintomáticos y sin evidencia de infección. |
| 2 | Hueso expuesto y necrótico o fístulas que provienen del hueso y que está asociado a infección evidenciado por dolor y eritema en la región del hueso expuesto con o sin exudado purulento. |
| | Hueso expuesto y necrótico o una fístula que proviene del hueso en pacientes con dolor, infección y uno o más de los siguientes signos: hueso expuesto y necrótico que se extiende más allá de la región del hueso alveolar (es decir, borde inferior y rama mandibular, seno maxilar y cigoma en el maxilar) resultando en fractura patológica, fístula extraoral, comunicación nasal-oral o antraloral, u osteólisis que se extiende al borde inferior de la mandíbula o el piso del seno maxilar) |

Imagenología: El Cone Beam CT es el mejor método para visibilizar los defectos óseos ocasionados por ONMRM, tales como: Osteoesclerosis difusa, resorción ósea, hueso cortical degenerado, reacción perióstica y fístulas óseas (AIDhalaan *et al.*). Al utilizar este examen complementario no se considera con estos hallazgos que exista necesidad de tomar biopsia según Aghaloo *et al.*

¿CÓMO PROCEDER?

Pacientes con alto riesgo de ONMRM por bifosfonatos/denosumab y previamente irradiados:

La cirugía oral está contraindicada, se debe hacer manejo de lesiones de caries, no realizar implantes, realizar tratamiento periodontal, no realizar exodoncias, se recomienda realizar endodoncias y cortar la corona del diente y sellar. No interrumpir terapia antiresortiva.

Pacientes con osteoporosis con administración de bifosfonatos/denosumab: La cirugía no está contraindicada por bajo riesgo de osteonecrosis, no interrumpir medicamentos en 3 primeros años y no interrumpir terapia sin consentimiento del médico tratante. Los pacientes con osteoporosis que reciben BP o denosumab pueden continuar con la terapia si se requiere un procedimiento dental (incluidas extracciones y cirugía de implantes) (Khan *et al.*).

Pacientes con cáncer con osteonecrosis y osteoporosis con osteonecrosis: No realizar extracciones, se recomienda endodoncia y coronectomía, no realizar cirugía oral de ningún tipo y profilaxis durante quimioterapia.

Pacientes durante la terapia antiresortiva: No realizar procedimientos invasivos, realizar tratamiento dental regular sin dañar tejidos blandos o cuidando mucho su manejo. Las prótesis deben estar bien ajustadas, se deben revisar. Las infecciones dentales deben ser abordadas con cirugía y/o endodoncia de ser necesario.

DRUG HOLIDAY O INTERRUPCIÓN DE MEDICAMENTOS.

Se debe evaluar el riesgo/beneficio, hay que considerar que no va a sanar o cicatrizar más rápido. Esto debido a que los BF tienen una vida media de aproximadamente 10-12 años en el hueso y están continuamente reciclándose cuando este se remodela. Por otro lado, denosumab tiene una vida media de 25,4 días, lo que significa que una sola dosis se reduce a un nivel insignificante después de aproximadamente 4-6 meses (Ottesen *et al.*, 2020).

En el position paper de la AAOMS sobre ONMRM indicó que un descanso farmacológico de 2 meses antes y después de la cirugía dental en pacientes que reciben bifosfonatos orales puede ser prudente, y un grupo de trabajo internacional de ONM recomendó que el tratamiento debiera ser retenido después de una cirugía dental invasiva en pacientes que reciben dosis altas de bifosfonatos o denosumab (Nicolatou-Galitis *et al.*). El consenso se ha estipulado como 2 meses para BF o

6 meses para denosumab previo a una cirugía y 8 semanas posterior a una cirugía.

¿QUÉ SE SABE DE LOS BIOMARCADORES?

Investigadores han sugerido que el Telopéptido C-terminal Sérico (sCTX), el cual es un biomarcador de reabsorción ósea, sería útil para predecir el riesgo de ONMRM. En esta investigación con base en datos de solo 17 pacientes que desarrollaron ONM después de la terapia con alendronato o risedronato, se propuso que valores de sCTX sérico de > 0,15 ng/ml constituía un riesgo bajo de ONMRM; entre 0,10 y 0,15 ng/ml riesgo moderado; y <0,10 ng/ml alto riesgo (Khan *et al.*). Llegaron a la conclusión de que sCTX baja es simplemente un reflejo de los efectos farmacológicos de la terapia antirresortiva y no es útil para identificar a las personas con riesgo de ONM y por otro lado sCTX permite identificar cuando existe remodelación ósea en el cuerpo, pero no es específica (Khan *et al.*).

ETAPAS Y TRATAMIENTO PROPUESTO

ETAPA 0: enjuagatorio con clorhexidina 0,12 % y control.

ETAPA 1: AINE y antibióticos, enjuagatorio con clorhexidina 0,12 %.

ETAPA 2: AINE y antibióticos, enjuagatorio con clorhexidina 0,12 %, debridar.

ETAPA 3: AINE y antibióticos, enjuagatorio con clorhexidina 0,12 % y resección.

Primera etapa. Lo principal es controlar y manejar el dolor, minimizar la progresión de la ONMRM y educar al paciente.

Terapia antimicrobiana sugerida. Amoxicilina 500 mg por 3 semanas y Doxiciclina 100mg 3 semanas.

Tratamiento quirúrgico. Consta del debridamiento de los tejidos de forma conservadora para retirar el hueso necrótico hasta llegar a tejido óseo sano alrededor, se realiza este tratamiento en pacientes con avanzada enfermedad que no han respondido a las terapias médicas o locales (Singar *et al.*). Según Aghaloo *et al.*, en estadio 3 de ORN la resección o cirugía radical se realiza hasta que el hueso circundante sangra, esto debido a que ORN es un problema vascular y ONMRM por su parte, es un problema de remodelación. Los resultados de un tratamiento quirúrgico pueden ser mejores que no realizar ningún tratamiento (Singar *et al.*). Para llevar a cabo una reconstrucción con injer-

tos vasculares es necesario una previa evaluación de viabilidad (Kaoutzanis *et al.*, 2020).

Según dos estudios, las aplicaciones de concentrados de plaquetas autólogas se realizaron en combinación con cirugía para tratar ONMRM en estadios 2 y 3. En este escenario, es necesario considerar la cirugía como un factor crucial (Khosla *et al.*, 2007; Fliefel *et al.*, 2015).

TRATAMIENTOS COADYUVANTES PROPUESTOS

PRP/PRF. Los concentrados plaquetarios autólogos, como el Plasma Rico en Plaqueta (PRP) o la Fibrina Rica en Plaquetas (PRF), han ganado popularidad en el último tiempo para el tratamiento y prevención de la ONMRM (Foncea *et al.*).

Cuando se va a realizar una extracción dental en un paciente en tratamiento con BF, se pueden aplicar concentrados de plaquetas para reducir el riesgo de osteonecrosis. Esto ofrece una serie de beneficios: implica la activación de múltiples factores de crecimiento, es un producto autólogo y estimula la vascularización de los tejidos al promover la angiogénesis (Scoletta *et al.*, 2011; Mozzati *et al.*, 2012; Scoletta *et al.*, 2013). Además, actúa como un agente hemostático biocompatible inmediato, eficaz y seguro y es reabsorbido por el organismo durante varios días iniciando la regeneración local (Lopez-Jornet *et al.*, 2016). En una revisión se encontró que, de 697 extracciones realizadas, solo el 0,99 % de los casos desarrollaron osteonecrosis, lo que sugiere que las concentraciones de plaquetas estimulan la cicatrización y/o regeneración de los tejidos (Lopez-Jornet *et al.*).

Por otro lado, otros autores desestiman su uso y opinan que no hay evidencia suficiente, y, por otro lado, consideran que es cubrir con una malla una herida que necesito que esté limpia (Aghaloo *et al.*; Singar *et al.*).

Pentoxifilina /Tocoferol (vitamina E). La pentoxifilina comúnmente indicada para el tratamiento de cardiopatía isquémica y claudicación intermitente, ya que permite una mejora el flujo sanguíneo periférico e induce la acción del factor alfa de necrosis antitumoral (anti-TNFa), inhibiendo así la inflamación y disminuyendo la fibrosis (Foncea *et al.*).

En pacientes con enfermedad ósea metastásica o mieloma múltiple y diagnosticados con ONMRM re-

fractaria a los tratamientos habituales, el uso de 400 mg de pentoxifilina y 400 UI de vitamina E dos veces al día, ha demostrado un alivio de los síntomas y neoformación ósea en defectos radiolúcidos de algunos casos (Foncea *et al.*).

También se ha reportado que Pentoxifilina y Tocoferol (vitamina E) en combinación con terapia antimicrobiana mejora la cicatrización de las heridas, a través de la mejora en la circulación sanguínea y por sus propiedades antioxidantes respectivamente (Singar *et al.*).

Se recomienda PENTE - E 400mg + 400 UI c/ 12 horas por 7-14 días, como tratamiento posterior a exodoncias dentales o como parte del tratamiento de una ORN o ONMRM ya instalada (Foncea *et al.*).

Terapia con láser de bajo nivel (LLLT). La terapia con láser de bajo nivel o intensidad es una estrategia innovadora que ha demostrado tener varios efectos positivos y ser un tratamiento eficaz, ya que se ha reportado alivio o reducción del dolor, mejor cicatrización de heridas y facilidad en la regeneración nerviosa. Además, proporciona efectos potenciales antimicrobianos y bioestimulantes cuando se aplica al tejido oral, mejorando la cicatrización de heridas y la reepitelización después de la cirugía periodontal, minimizando el edema después de la extracción del tercer molar y previniendo mucositis oral, por estas razones, se considera que LLLT podría ser útil en el tratamiento de ONMRM (Momesso *et al.*, 2020; Singar *et al.*).

Oxigenoterapia hiperbárica (HBO). Se ha reportado que la HBO a través de la producción de especies reactivas de nitrógeno y oxígeno, influyen en la diferenciación y actividad de los osteoclastos; por lo tanto, participa en la regulación de varios aspectos del metabolismo óseo. Se ha investigado como una potencial terapia complementaria útil (sumado a un abordaje quirúrgico y terapia antibiótica sistémica) para el alivio del dolor y la curación temprana, particularmente en los casos más graves de ONMRM (estadío 2 y 3) (Watanabe *et al.*, 2021).

Ozonoterapia tóxica (OT). La OT emerge como una alternativa de terapia no invasiva la cual permite beneficiar al paciente sin conllevar riesgos quirúrgicos, esto debido al potencial de estimular la activación y la migración de los fibroblastos en el área afectada.

Cuando los pacientes no pueden optar por ciru-

gías agresivas como resecciones y/o colgajos microvascularizados por sus condiciones sistémicas u otras razones se sugiere el uso de estas terapias coadyuvantes (Sacco *et al.*, 2019).

Aunque la mayoría de los estudios en relación a estas terapias presentan baja calidad de evidencia y tienen un alto riesgo de sesgo, existe evidencia que muestra una resolución total de ONMRM en el 44,58 % de los pacientes tratados con OT y un 5,17 % en los pacientes tratados con HBO, aunque de todas formas existe la probabilidad de que esto podría haber pasado sin estas intervenciones (Sacco *et al.*).

Ninguno de los estudios revisados según reportado por Govaerts *et al.* (2020) tenían grupos de control y tenían riesgo alto o moderado de sesgo, por lo que sugiere una interpretación apropiada ya que consideran que faltan aún resultados sobre estos estudios (Govaerts *et al.*).

Inmunofluorescencia guiada. Otra intervención que ha demostrado ser un coadyuvante útil en estos casos, es la cirugía con inmunofluorescencia guiada, la cual permite guiar al cirujano en las zonas de transición de hueso necrótico a hueso sano durante el debridamiento (Govaerts *et al.*).

CONCLUSIONES

1. La estadificación de la ONMRM se basa en la gravedad de los síntomas y el alcance de los hallazgos clínicos y radiográficos.
2. Las estrategias de tratamiento van desde el cuidado local conservador de las heridas hasta la cirugía de resección agresiva de todo el hueso necrótico.
3. Los primeros casos de ONM se notificaron en 2003 y 2004, y aunque se ha logrado un progreso significativo en nuestra comprensión de la enfermedad, es necesario trabajar mucho más para explicar completamente su fisiopatología.
4. Una limitación importante de la bibliografía actual es el papel de estos agentes más allá de la línea de tiempo de 2 años.
5. En general, la incidencia notificada de ONMRM fue del 1-2 % en los primeros 2 años. Sin embargo, la incidencia aumentó después de los primeros 2 años, oscilando entre el 5,3 % y el 21 %. Un gran estudio de cohorte retrospectivo demostró que la duración de la exposición a BF se correlacionó significativamente con la incidencia.

CORDERO, E. & AGÜERO, I. Medication related osteonecrosis of the jaw, update. *Int. J. Odontostomat.*, 16(1):52-59, 2022.

ABSTRACT: Osteonecrosis is also known as avascular necrosis of the bone, it is a degenerative condition produced by the loss of blood flow, due to direct toxicity in the bone tissues caused by chemotherapy, radiotherapy, thermal damage, smoking and in the last decade with the arrival of drugs such as bisphosphonates (BP), denosumab and antiangiogenic drugs we have been learning more about this pathology. The main hypothesis of the pathophysiology of this disease is the inhibition of angiogenesis, but soft tissue toxicity or acquired immunity dysfunction are also considered as hypotheses. In 2003, the relationship between BP and osteonecrosis of the jaws (ONJ) was reported for the first time. In the same year it was described that multiple myeloma patients receiving pamidronate could develop avascular necrosis of the jaws. Other publications reported about patients requiring treatment for spontaneously intra-oral bone necrosis after dental extractions or oral trauma. The first name for this pathology was (BRONJ) for its English acronym, it referred to ONJ related to BF. In 2014 the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons (AAOMS) published a new definition (position paper) renaming it MRONJ (drug-related osteonecrosis of the jaws) ONMRM. The role of identifying patients at risk of ONMRM is fundamental. Studies have shown that the risk of developing the condition can be substantially reduced if patients are evaluated by a dental professional and preventive measures are taken. Exposure of bone or fistula that can be probed down to the bone in the maxillofacial region that persists for more than 8 weeks, with these conditions it is considered that there is a diagnosis of ONMRM. This narrative review takes a journey from history, the drugs involved, and different proposed treatment strategies, emphasizing the behavior that dental surgeons must follow to face these cases early and prevent their evolution.

KEY WORDS: osteonecrosis of the jaws, osteonecrosis due to drugs, bisphosphonates.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Aghaloo, T.; Hazboun, R. & Tetradis, S. Pathophysiology of osteonecrosis of the jaws. *Oral Maxillofac. Surg. Clin. North Am.*, 27(4):489-96, 2015.
- Aldhalaan, N. A.; BaQais, A. & Al-Omar, A. Medication-related osteonecrosis of the jaw: a review. *Cureus*, 12(2):e6944, 2020.
- Fliefel, R.; Tröltzsch, M.; Kühnisch, J.; Ehrenfeld, M. & Otto, S. Treatment strategies and outcomes of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ) with characterization of patients: a systematic review. *Int. J. Oral Maxillofac. Surg.*, 44(5):568-85, 2015.
- Foncea, C.; von Bischoffshausen, K.; Teuber, C.; Ramírez, H.; Gofii, I.; Sánchez, C.; Retamal, I. & Vargas, A. Osteonecrosis de los maxilares asociada a medicamentos: revisión de la literatura y propuesta para la prevención y manejo. *Rev. Med. Chile*, 148(7):983-91, 2020.
- Govaerts, D.; Piccart, F.; Ockerman, A.; Coropciuc, R.; Politis, C. & Jacobs, R. Adjuvant therapies for MRONJ: A systematic review. *Bone*, 141:115676, 2020.
- Jaimes, M.; Chaves Netto, H. D. M.; Olate, S.; Chaves, M. G. A. M. & Barbosa, J. R. A. Bisphosphonate and jaws osteonecrosis. Considerations about of treatment. *Int. J. Morphol.*, 26(3):681-8, 2008.
- Kaoutzanis, C.; Yu, J. W.; Lee, Z. H.; Davary, A.; Fleisher, K. E. & Levine, J. P. Mandibular reconstruction with free fibula flap for medication-related osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma. *Plast. Reconstr. Surg. Glob. Open*, 8(10):e3186, 2020.
- Khan, A. A.; Morrison, A.; Kendler, D. L.; Rizzoli, R.; Hanley, D. A.; Felsenberg, D.; McCauley, L. K.; O'Ryan, F.; Reid, I. R.; Ruggiero, S. L.; 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.*, 20(1):8-24, 2017.
- Khosla, S.; Burr, D.; Cauley, J.; Dempster, D. W.; Ebeling, P. R.; Felsenberg, D.; Gagel, R. F.; Gilsanz, V.; Guise, T.; Koka, S.; et al. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J. Bone Miner. Res.*, 22(10):1479-91, 2007.
- Lopez-Jornet, P.; Sanchez Perez, A.; Amaral Mendes, R. & Tobias, A. Medication-related osteonecrosis of the jaw: Is autologous platelet concentrate application effective for prevention and treatment? A systematic review. *J. Craniomaxillofac. Surg.*, 44(8):1067-72, 2016.
- Marx, R. E. & Stern, D. *Oral and Maxillo-Facial Pathology: A Rationale for Diagnosis and Treatment*. Chicago, Quintessence Pub. Co., 2003. pp.36-8.
- Momesso, G. A. C.; Lemos, C. A. A.; Santiago-Júnior, J. F.; Faverani, L. P. & Pellizzer, E. P. Laser surgery in management of medication-related osteonecrosis of the jaws: a meta-analysis. *Oral Maxillofac. Surg.*, 24(2):133-44, 2020.
- Mozzati, M.; Gallesio, G.; Arata, V.; Pol, R. & Scoletta, M. Platelet-rich therapies in the treatment of intravenous bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: a report of 32 cases. *Oral Oncol.*, 48(5):469-74, 2012.
- Nicolatou-Galitis, O.; Schiødt, M.; Mendes, R. A.; Ripamonti, C.; Hope, S.; Drudge-Coates, L.; Niepel, D. & Van den Wyngaert, T. Medication-related osteonecrosis of the jaw: definition and best practice for prevention, diagnosis, and treatment. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol.*, 127(2):117-35, 2019.
- Ottesen, C.; Schiødt, M. & Gotfredsen, K. Efficacy of a high-dose antiresorptive drug holiday to reduce the risk of medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ): A systematic review. *Heliyon*, 6(4):e03795, 2020.
- Ruggiero, S. L.; Dodson, T. B.; Fantasia, J.; Goodday, R.; Aghaloo, T.; Mehrotra, B.; O'Ryan, F. & American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw--2014 update. *J. Oral Maxillofac. Surg.*, 72(10):1938-56, 2014.
- Sacco, R.; Leeson, R.; Nissan, J.; Olate, S.; Bettoni Cruz de Castro, C. H.; Accocella, A. & Lalli, A. A systematic review of oxygen therapy for the management of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw (MRONJ). *Appl. Sci.*, 9(5):1026, 2019.
- Scoletta, M.; Arata, V.; Arduino, P. G.; Lerda, E.; Chiecchio, A.; Gallesio, G.; Scully, C. & Mozzati, M. Tooth extractions in intravenous bisphosphonate-treated patients: a refined protocol. *J. Oral Maxillofac. Surg.*, 71(6):994-9, 2013.

- Scoletta, M.; Arduino, P. G.; 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. *J. Oral Maxillofac. Surg.*, 69(2):456-62, 2011.
- Singar, S.; Parihar, A. P.; Reddy, P.; Maurya, A. & Bamaniya, V. Medication-related osteonecrosis of the jaw: A review about etiology, risk factors, pathophysiology, and treatment. *J. Indian Acad. Oral Med. Radiol.*, 32(1):50-4, 2020.
- Wang, J.; Goodger, N. M. & Pogrel, M. A. Osteonecrosis of the jaws associated with cancer chemotherapy. *J. Oral. Maxillofac. Surg.*, 61(9):1104-7, 2003.
- Watanabe, T.; Asai, K.; Fukuhara, S.; Uozumi, R. & Bessho, K. Effectiveness of surgery and hyperbaric oxygen for antiresorptive agent-related osteonecrosis of the jaw: A subgroup analysis by disease stage. *PLoS One*, 16(1):e0244859, 2021.

Dirección para correspondencia:
Erita Cordero Carrasco
Sergio Livingstone Pohlhammer 943
Independencia
Santiago
CHILE

E-mail: eritac@uchile.cl