



Actualización de las Recomendaciones de la Sociedad Española de Cirugía Oral y Maxilofacial y de Cabeza y Cuello (SECOMCyC)

Actualización en osteonecrosis de los maxilares inducida por medicamentos: diagnóstico, prevención y tratamiento

Luis Junquera ^{1,2}, José Carlos Díaz-Mauriño ³, Pedro Infante ⁴, Luis Barbier ², José Luis Cebrián ², Alicia Dean ², José Luis López-Cedrún ², Florencio Monje ², Miguel Puche ², Farzin Falahat ^{2,5}, Matías Escobedo ¹

¹ Autor responsable del documento

² Miembro de la comisión científica de la SECOMCyC

³ Presidente de la SECOMCyC

⁴ Presidente de la comisión científica de la SECOMCyC

⁵ Director de la RECOM

INFORMACIÓN DEL DOCUMENTO: Actualizado el 22 de octubre de 2025.

INTRODUCCIÓN

1. BISFOSFONATOS

Los bisfosfonatos (BF) son análogos estables no metabolizables de los pirofosfatos inorgánicos (PFI). Presentan una elevada afinidad por el hueso y su principal capacidad es la inhibición de la función osteoclástica (1) (Figura 1).

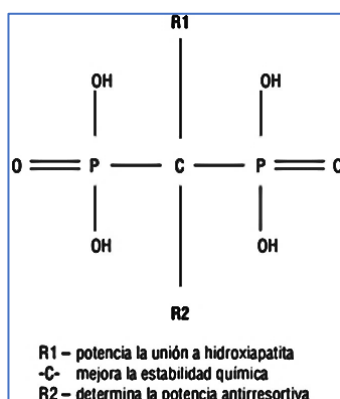


Figura 1. Estructura molecular de los BFs

En 1971 Smith et al. (2) publican el primer artículo en el que se indicaron los bisfosfonatos (BFs) para el tratamiento de una enfermedad del metabolismo óseo mineral (enfermedad de Paget). Este trabajo que incluía, 4 pacientes, a los que se les administró etidronato, evidenció unos mejores resultados con este fármaco que otros medicamentos utilizados anteriormente. A su vez en esa misma década, se comenzó a indicar el empleo de estos compuestos químicos para el tratamiento de enfermedades de origen oncológico como en mieloma múltiple o para prevenir fracturas patológicas asociadas a tumores sólidos como el cáncer de mamá y el de próstata. Finalmente, en la década de los 90 se aprobó su uso para el tratamiento de la osteoporosis (1,3).

1.1. ESTRUCTURA QUÍMICA. Químicamente, los BFs son análogos estables de los pirofosfatos en los cuales el átomo de oxígeno (P-O-P) es remplazado por un carbono (P-C-P). Esto permite que el compuesto sea más estable y difícil de hidrolizar (4) (Figura 1).

La unión P-C-P (“Fosfato-Carbono-Fosfato”) de la estructura del BF es la que hace que el compuesto tenga una alta afinidad por el hueso, debido a su capacidad para unirse a iones metálicos divalentes como el calcio (5). Aun así, sus propiedades biológicas vienen determinadas por las dos

cadena R1 y R2 unidas al carbono por medio de enlaces covalentes (6):

- Cadena R1: Determina su afinidad del BF por la matriz mineral.
- Cadena R2: Determina la potencia del bisfosfonato en diferentes grados de magnitud y, por lo tanto, su eficacia como inhibidor de la resorción.

1.2. MECANISMO DE ACCIÓN. Debido a la presencia del radical R1, los BFs tienen una alta afinidad por la hidroxiapatita del hueso. Dependiendo del radical R1 que tenga, esa afinidad será mayor o menor por la matriz mineral. Cuando comienza el proceso de resorción y debido al microambiente ácido que crea el osteoclasto, el BF es liberado al intersticio produciéndose elevadas concentraciones en el medio. Posteriormente el BF es internalizado por el osteoclasto, inhibiendo su capacidad de adherirse a la superficie del hueso y de producir los protones y enzimas lisosómicas necesarias para llevar a cabo la resorción ósea (7).

Otros tipos de células como los osteoblastos, macrófagos, células endoteliales, monocitos y células neoplásicas (como las del mieloma) también son capaces de internalizar los BFs (8).

En la actualidad según su mecanismo de acción los BFs se pueden clasificar en 3 generaciones (Figura 2):

- 1ª GENERACIÓN. "Bisfosfonatos no nitrogenados (BFSNN)". Este tipo de BFs son los primeros que desarrolló la industria farmacéutica. Tienen una mayor similitud a los PFI y presentan una menor potencia debido a la ausencia del nitrógeno en su estructura química (9-11). Dentro de este grupo, los BFs más conocidos y empleados en clínica son el etidronato, el clodronato y el tiludronato.
- 2ª Y 3ª GENERACIÓN. "Bisfosfonatos nitrogenados (BFsN)". Los BFS de 2ª y 3ª generación o BFs Nitrogenados (BFsN) son aquellos que contienen en sus radicales nitrógeno y por consiguiente son mucho más potentes y efectivos (11-12). Dentro de este grupo, los BFs más conocidos son el pamidronato, el zolendronato, el alendronato, el ibandronato y el risendronato.

La segunda generación estaría formada por unos BFs más potentes que los de la primera generación, como el pamidronato. Estos difieren de los de la primera generación en que inhibe la resorción ósea a unas dosis que no afectan a la mineralización. Finalmente, los de tercera generación como cabría esperar presentan una mayor potencia de acción que las dos generaciones anteriores. Entre ellos encontramos al zolendronato, el BF más potente por su alta actividad antiosteoclástica (13).

Microscópicamente cuando el osteoclasto macrocita al BF, sufre la alteración de su citoesqueleto, perdiendo el borde ondulado de la laguna de Howship, desprendiéndose de la superficie ósea y autodestruyéndose (apoptosis celular). Con la muerte celular del osteoclasto no se liberan proteínas inductoras como la BMP ni factores de crecimiento como insulina 1 y 2 (ILG1 e ILG2) encargados todos ellos de estimular en condiciones normales a los osteoblastos a formar nuevo hueso (inhibición del ciclo de recambio óseo) (14).

1.3. FARMACOCINÉTICA. Todos los BFs tienen características comunes, entre las que se incluyen elevada afinidad por la matriz mineral ósea, acumulación en la matriz dosis dependiente, inhibición de la actividad osteoclástica sobre el hueso y eliminación por la orina. Su clasificación dependerá de la vía de administración del fármaco:

- BFs administrados por vía oral (VO): La absorción es realizada por difusión pasiva en el estómago y en el intestino. Esta se verá disminuida cuando el fármaco es administrado con las comidas, especialmente con la presencia de calcio. Por ello se recomienda que la administración del medicamento sea, al menos 30 minutos antes del desayuno y solo con agua (15). Su biodisponibilidad es de un 0,7%, excretándose el restante porcentaje sin ser metabolizado.
- Bisfosfonatos administrados por vía intravenosa (IV): Estos BFs presentan una biodisponibilidad del 70%. Son captados por el hueso, especialmente por aquellas áreas en las que se esté produciendo un mayor remodelado óseo en el momento de su administración.

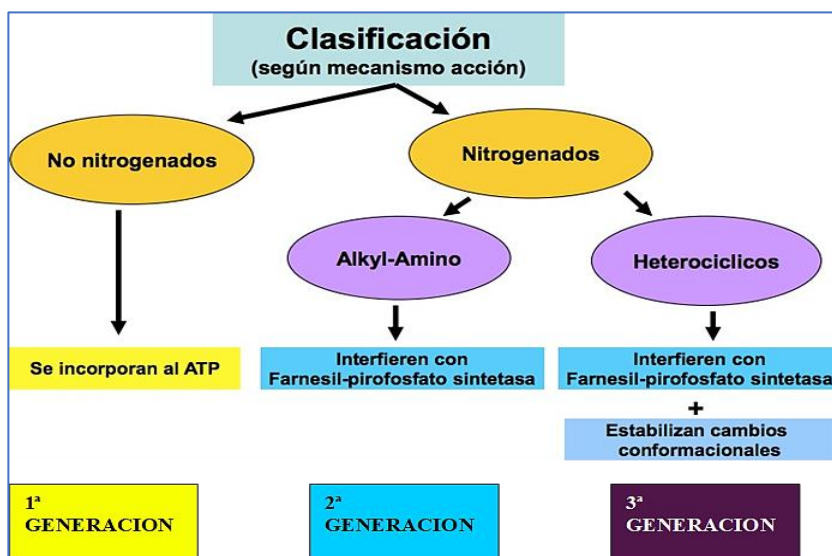


Figura 2. Clasificación de los BFs por generaciones

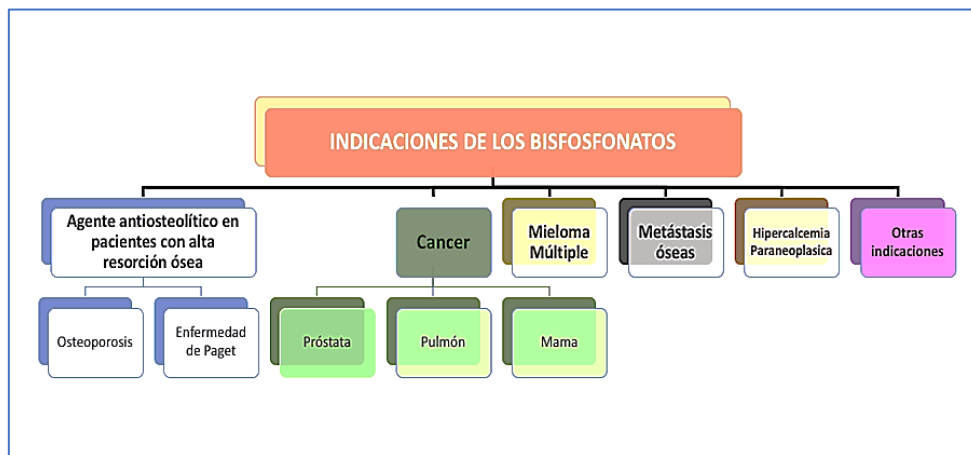


Figura 3. Indicaciones de los BFs

Esta es una de las razones por la particular predilección por el proceso alveolar de los maxilares que presentan estos medicamentos (4).

Independientemente de la vía con la que se administre el fármaco su vida media plasmática es de aproximadamente 1-2 horas. Pero cuando el bisfosfonato es captado por el hueso, suele persistir internalizado en la matriz mineral durante muchos años.

1.4. INDICACIONES DE LOS BISFOSFONATOS. En la actualidad estos medicamentos tienen múltiples indicaciones. En la figura 3 se detalla gráficamente un esquema de las mismas (16,17):

1.2. DENOSUMAB

En el año 2006, Mc. Clung et al. definieron al denosumab (DMB) como un anticuerpo monoclonal cien por cien humano de la subclase IgG2 anti RANKL. Este anticuerpo impide el acoplamiento del RANKL con su receptor RANK, responsable de la activación del factor nuclear NF-κB en las células de estirpe osteoclástica (18).

En el 2009 Cummings et al. (19) publican el estudio FREEDOM. Dicho trabajo incluyó a más de 7600 mujeres posmenopáusicas (entre 60 a 90 años) que presentaban una osteoporosis con alto riesgo de fracturas. Los sujetos fueron asignados aleatoriamente para recibir 60 mg de DMB o placebo por vía subcutánea cada 6 meses durante 36 meses. A la luz de los resultados obtenidos en este estudio, se demostró que el DMB reducía el riesgo de nuevas fracturas vertebrales y de cadera con una incidencia acumulada menor a la del placebo (2.3% Grupo DMB versus 7.2% Grupo Placebo; P<0.001). Por otra parte, dentro de los efectos adversos inherentes a la administración del fármaco, los autores afirmaban la “ausencia de casos de osteonecrosis de los maxilares”, mejorando así las morbilidades asociadas al tratamiento con bisfosfonatos. Este estudio sirvió para que en junio del 2010 fuese aprobado en Estados Unidos por la FDA su uso en el tratamiento de la osteoporosis. Dos meses más tarde la Agencia Europea del Medicamento (AEMS) aprobó su empleo para la prevención de fracturas, compresión de la médula espinal y dolor óseo grave

en pacientes con tumores sólidos que presentan metástasis óseas. Años después de su publicación diversos autores identificaron inexactitudes, por lo que sus conclusiones deben ser tomadas con cautela, entre ellas la de no provocar osteonecrosis.

2.1. ESTRUCTURA QUÍMICA. La estructura química del DMB podría dividirse en dos partes (Figura 4) (19):

1. Dos cadenas pesadas simétricas, compuesta cada una por 448 aminoácidos y 4 puentes disulfuro intracatenarios. Estas cadenas a su vez están ligadas a sendos restos de glucano en la posición de Asn-298 (asparagina).
2. Dos cadenas ligeras simétricas (de la subclase kappa) que, por su parte, contienen 215 aminoácidos y dos puentes disulfuro cada una.

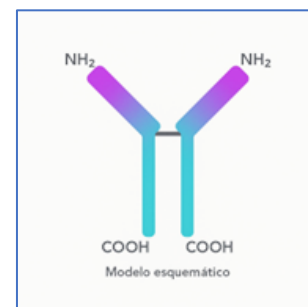


Figura 4. Estructura del DMB

2.2. MECANISMO DE ACCIÓN. La acción del DMB radica en la inhibición de la maduración y supervivencia de los osteoclastos y con ello de la inhibición de su actividad, es decir, de la resorción ósea. Para entender su mecanismo de acción tenemos que comprender como se producen los procesos que bloquea este anticuerpo.

Los osteoclastos son macrófagos polinucleados derivados de los monocitos. La osteoclastogénesis precisa de un contacto estrecho entre la membrana basal del tejido óseo (estroma) y los osteoclastos inmaduros. Se infiere de ello que algunas moléculas producidas por el estroma estimulan este proceso. Estas dos moléculas son el RANKL (Receptor Activator Nuclear κB Ligand) y el CSF-1 (Colony-Stimulating Factor-1).

Ambas moléculas de señalización son indispensables, para que se desencadene la osteoclastogénesis.

La interacción ligando-receptor (RANKL RANK) modifica la conformación del receptor (RANK) y mediante una cascada de interacciones moleculares, la señal llega a los núcleos donde tiene lugar la expresión (transcripción y traducción) de genes que hacen factible la síntesis de determinadas citoquinas necesarias para la maduración y la activación de los osteoclastos.

Por otra parte, la supervivencia de los osteoclastos maduros y su participación en sucesivas rondas de resorción está regulada por moléculas de señalización, hormonas y citoquinas. Tanto RANKL como la interleukina-1 (IL1) incrementan el tiempo de supervivencia de los osteoclastos aumentando el proceso de resorción ósea.

Como conclusión, este anticuerpo monoclonal, posee una alta afinidad y especificidad por RANKL impidiendo que se ligue a su receptor en la membrana de los osteoclastos inmaduros (proceso de maduración y activación) o en los maduros (alargamiento de su vida media) bloqueando su función y acortando su tiempo de vida (18,20-21) (Figuras 5 y 6).

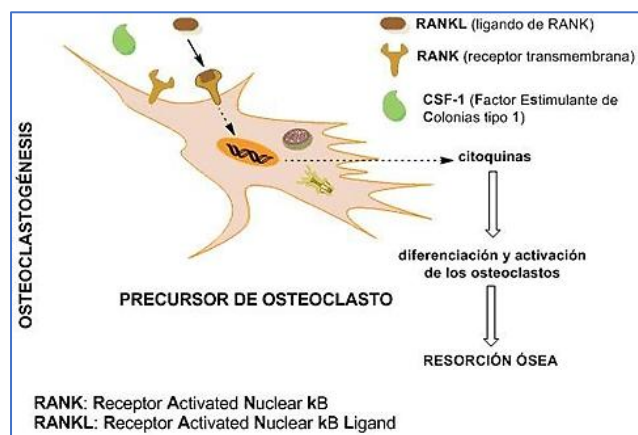


Figura 5. Mecanismo de acción del RANKL (20)

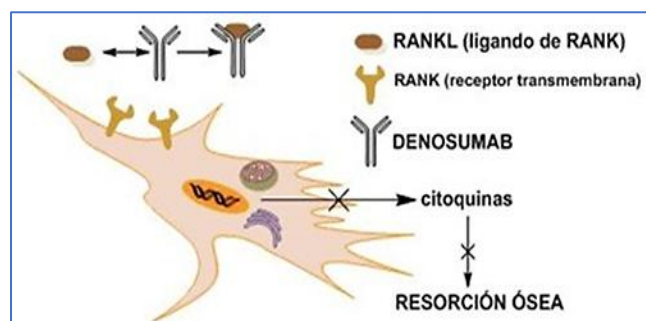


Figura 6. Mecanismo de acción del DMB con el RANKL (20)

2.3. FARMACOCINÉTICA. El DMB tiene una biodisponibilidad del entorno al 78% y su farmacocinética es no lineal, al igual que otros anticuerpos monoclonales humanos. Tras la administración subcutánea (SC) en el muslo, abdomen o la parte posterior del brazo, el fármaco se absorbe por vía linfática hasta llegar al torrente sanguíneo (22).

A lo largo de su vida dentro del cuerpo humano presenta tres fases (23) (Figura 7):

1. Una fase de absorción prolongada, con una concentración sérica máxima (CMÁX) entre los días 5-21 según la dosis utilizada
2. Fase de eliminación lenta: con una vida media prolongada de hasta 32 días, tomando como punto de partida la CMÁX.
3. Fase de eliminación rápida cuando la concentración es inferior a los 1000ng/ml

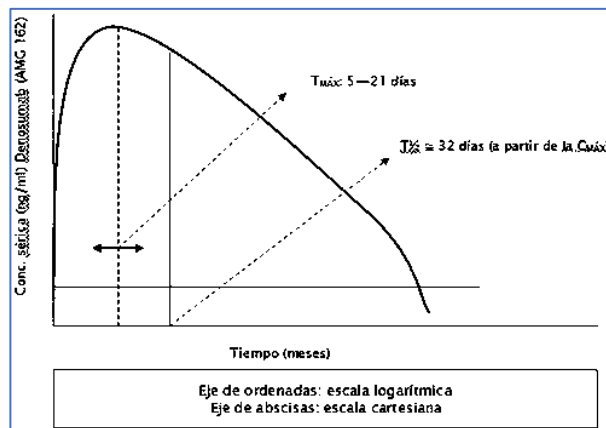


Figura 7. Farmacocinética del DMB (23)

El aclaramiento se produce a través el sistema retículo endotelial, debido al tamaño molecular del fármaco, que prácticamente no filtra a través de los glomérulos renales, salvo en caso de proteinuria. La eliminación se lleva a cabo principalmente por catabolismo tisular. La administración SC del DMB produce una reducción rápida (entre 12 y 72h) y dosis dependiente de la función osteoclástica. Esa reducción se mantiene durante meses como pone de manifiesto la supresión de los marcadores de resorción observados en múltiples estudios (22,24). La dosis y frecuencia de administración del fármaco dependerá de la indicación que se haga del mismo.

2.4. INDICACIONES DEL DENOSUMAB. El DMB se comercializó en junio del 2010 en EEUU (recomendación de la FDA) y 2 meses más tarde en Europa (recomendación de la AEMS) como Prolia®, y actualmente tiene aprobada las siguientes indicaciones que se muestran en la Figura 8 (19).

La dosis recomendada de Prolia® es de 60 mg administrados en una única inyección subcutánea una vez cada 6 meses. Los pacientes deberán tomar suplementos adecuados de calcio y vitamina D.

En 2013 se comercializó Xgeva®, y actualmente tiene aprobadas las indicaciones de la Figura 9 (22).

La dosis recomendada de Xgeva® es de 120 mg administrados en una única inyección SC una vez cada 4 semanas. En el caso del tratamiento del tumor óseo de células gigantes se recomiendan dosis adicionales de 120 mg en los días 8 y 15 del primer mes de tratamiento.

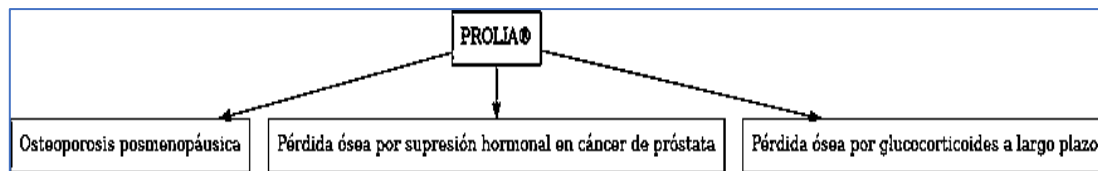


Figura 8. Indicaciones del DMB (Prolia®).

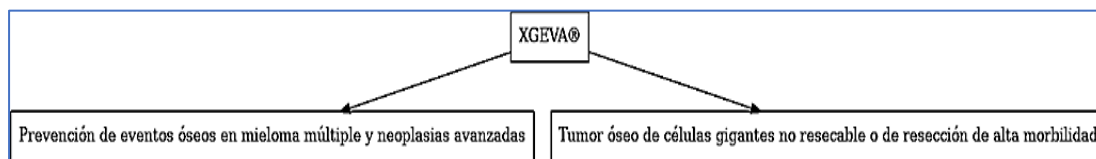


Figura 9. Indicaciones del DMB (Xgeva®)

1.3. OSTEONECROSIS QUÍMICA DE LOS MAXILARES

La osteonecrosis química de los maxilares o como en la actualidad se le conoce “Osteonecrosis de los maxilares relacionada con medicamentos” (por sus siglas en inglés: MRONJ) es un concepto acuñado hace casi 12 años por Ruggiero et al. (17). Este cirujano maxilofacial publicó un artículo de actualización de la patología en colaboración con la Sociedad Americana de Cirujanos orales y Maxilofaciales (por sus siglas en inglés: AAOMS) y definió la MRONJ como una patología que presenta tres premisas indispensables (17):

1. Historia de tratamiento actual o anterior con agentes anti-resortivos y/o antiangiogénicos.
2. Hueso necrótico expuesto o no expuesto (con o sin fístula visible) en la región maxilofacial que persiste por más de 8 semanas.
3. Ausencia de antecedentes de radioterapia en la región maxilofacial.

Esta actualización se produjo debido a la comercialización de una nueva familia de anti-resortivos (anticuerpos monoclonales por ejemplo: DMB) y las nuevas terapias con antiangiogénicos (ej. Sunitinib). Hasta ese momento solo se contemplaba como pacientes con osteonecrosis química de los maxilares aquellos enfermos que tomaran o hubieran tomado bisfosfonatos, tal y como definió la enfermedad Marx et al. en el 2003 (11).

3.1. CLÍNICA. La MRONJ presenta una serie de manifestaciones características que la hacen fácilmente reconocible por su clínica. Aun así, es necesario la solicitud las pruebas complementarias para llevar a cabo el diagnóstico diferencial con otras patologías. Dentro de la clínica de la MRONJ las manifestaciones más frecuentes que encontramos son (17,25):

1. Dolor progresivo y mantenido: En ocasiones se precisará de dosis importantes de analgésicos para controlarlo. Cabe señalar que en fase iniciales el paciente puede estar asintomático. En cambio, en estadios muy evolucionados puede sufrir una fractura mandibular con incremento del dolor.
2. Supuración a través de una fístula intra o extraoral.

3. Exposición de hueso necrótico, a través de una solución de continuidad. La exposición ósea puede ser múltiple (varias zonas expuestas, en uno o en ambos maxilares sincrónica o metacrónicamente) y tener un diámetro variable.
4. Odontalgia de causa no justificada.
5. Alteraciones de la sensibilidad (hipoestesia o parestesia).

3.2. FACTORES DE RIESGO. Los factores de riesgo que se relacionan con la presentación de las MRONJ pueden simplificarse de la siguiente manera:

1. Factores de riesgo relacionados con la medicación. Para estimar el riesgo de los medicamentos asociados con la MRONJ, el parámetro principal que se debe tener en cuenta es la indicación terapéutica del tratamiento (por ejemplo, neoplasia maligna u osteoporosis/osteopenia) seguido de la duración del tratamiento. Seguidamente se expondrán estos dos aspectos de una forma más desarrollada.

- Indicación terapéutica como factor de riesgo de MRONJ:

- *Riesgo de MRONJ entre pacientes con cáncer.*

- a. Entre los pacientes con cáncer expuestos a zoledronato, el riesgo acumulado de MRONJ se encuentra en un porcentaje menor al <5 %, y oscila entre 0 % a 18 % (26- 28).
- b. Entre los pacientes con cáncer expuestos a DMB, el riesgo de MRONJ oscila entre el 0% y el 6,9 % y en la mayoría de los estudios se refieren porcentaje menores al < 5% (26,29).

Desde la publicación del 2014 de la AAOMS hasta la nueva actualización publicada en 2022, los autores han incluido a numerosas familias de medicamentos como factores de riesgo de MRONJ (30-32). Estos medicamentos incluyen inhibidores de la tirosina quinasa (ITQ), como sunitinib, nuevos anticuerpos monoclonales (bevacizumab), proteínas de fusión (aflibercept), inhibidores de mTOR (everolimus), radiofármacos (radio 223), moduladores selectivos de los receptores de estrógenos (raloxifeno) e inmunosupresores (metotrexato y corticosteroides).

En comparación con los medicamentos anti-resortivos, el nivel de evidencia que respalda a estas otras familias de medicamentos como factores de riesgo de MRONJ es bajo (informes de casos aislados o series de casos con menos de 5 casos) (31-33). Por ello la AAOMS considera que identificar a estos grupos de medicamentos como único agente etiológico de la MRONJ parece poco probable, indicando que se necesitarán más estudios prospectivos controlados para medir el riesgo de MRONJ asociado a los agentes no anti-resortivos. Tampoco debemos olvidar que nuevos anti-resortivos como el romosozumab, con un mecanismo de acción diferente al DMB y al de los aminobisfosfonatos, puede producir osteonecrosis de los maxilares.

- *Riesgo de MRONJ entre pacientes con osteoporosis.*

- a. Riesgo de MRONJ entre pacientes osteoporóticos expuestos a BP orales de segunda y tercera generación oscila entre el 0 % y el 0,05% (34-35).
- b. Riesgo de MRONJ entre pacientes osteoporóticos expuestos a BP intravenosos (zoledronato intravenoso) se estima en un 0,02% (posiblemente mayor que el alendronato).
- c. Riesgo de MRONJ entre pacientes osteoporóticos expuestos a inhibidores del RANK-L. En pacientes expuestos al DMB, el riesgo de MRONJ es del 0,04% al 0,3% (36).
- d. Riesgo de MRONJ expuestos al romosozumab es del 0,03% a 0,05% (comparable al del alendronato) (34,37).

- *Riesgo de MRONJ entre pacientes con enfermedad ósea no maligna.*

La última revisión de la AAOMS comenta que se identificaron pocos estudios en los que se utilizó un anti-resortivo (DMB - Xgeva®) para tratar tumores óseos de células gigantes (38-39). Sin embargo, en estos trabajos, el riesgo de desarrollar MRONJ fue relativamente amplio y osciló entre el 0,7 % y el 5 %. Este riesgo es comparable con sujetos tratados con DMB para neoplasias malignas (rango 0 % a 6,9 %). Por ello los autores del trabajo de la AAOMS concluyen que se necesitarán estudios adicionales para confirmar la estimación del riesgo de MRONJ en pacientes con enfermedades óseas no malignas tratados con anti-resortivos.

- Duración del tratamiento farmacológico como factor de riesgo de MRONJ:

Entre los pacientes con cáncer expuestos a zoledronato o DMB, el riesgo de desarrollar MRONJ es respectivamente, del 0,5 % y el 0,8 % al año, del 1,0 % y el 1,8 % a los dos años, y 1,3 % y 1,8 % a los 3 años (40-41).

En el caso de los pacientes que reciben terapia anti-resortiva con BFs orales para el tratamiento de la osteoporosis, los datos relativos a la duración son contradictorios. Inicialmente, se indicaba que la prevalencia de MRONJ aumentaba con el tiempo, pasando de casi el 0 % al inicio al 0,21 % tras cuatro o más años de exposición al BP, según varios estudios retrospectivos (42). Se observó que el riesgo de MRONJ aumentaba significativamente después de más de cinco años de terapia con alendronato, con tasas que alcanzaban el 0,23% después de dos años de tratamiento y el 0,92% después de 10

años. Por otro lado, trabajos más recientes (ensayos prospectivos, aleatorizados y controlados con placebo) no muestran un aumento significativo de la MRONJ en pacientes tratados durante un máximo de 9 años (43-44). Por lo tanto, se puede concluir que, aunque la duración puede ser un factor de riesgo, el riesgo general sigue siendo bajo y existe controversia en la literatura sobre su importancia.

Actualmente, la AAOMS en relación con los anticuerpos monoclonales (DMB) menciona la inexistencia de estudios que consideren el tiempo de uso del medicamento como un factor de riesgo de desarrollar MRONJ (45).

2. Factores locales.

- *Cirugía dentoalveolar.* Las cirugías dentoalveolares (exodoncias) son el factor predisponente identificable más común para desarrollar MRONJ. Varios estudios reflejan que entre los pacientes con MRONJ, la extracción dental es el evento más predisponente con tasas que oscilan entre el 62 % y el 82 % (46-47).

Las estimaciones del riesgo de MRONJ entre pacientes con osteoporosis expuestos a BP orales tras la extracción dental oscilan entre el 0% y el 0,15% (48-49). En pacientes con osteoporosis expuestos a DMB, el riesgo de MRONJ tras la extracción dental se sitúa en torno a 1% (50). En pacientes con cáncer expuestos a BP intravenosos, el riesgo de desarrollar MRONJ tras la extracción dental oscila entre el 1,6 % y el 14,8 % (51-52).

La AAOMS indica en su última revisión sobre el tema que actualmente se desconoce el riesgo de desarrollar MRONJ en pacientes que han estado expuestos a medicamentos anti-resortivos para otras operaciones dentoalveolares, como la colocación de implantes dentales y cirugías periapicales o periodontales (53). Por ello, la AAOMS “advierte sobre el uso de estos procedimientos en pacientes con cáncer expuestos a terapias anti-resortivas y recomienda informar a los pacientes con osteoporosis sobre los riesgos potenciales, aunque sean bajos, incluyendo el desarrollo de MRONJ y el fracaso temprano y tardío del implante”.

3. Factores anatómicos.

Aun con la poca información fehaciente en la literatura sobre la anatomía como factor de riesgo de una MRONJ, los estudios indican que es más probable su desarrollo en la mandíbula (75%) que en el maxilar (25 %), aunque puede desarrollarse en ambos maxilares a la vez (4,5 %) (35,47).

El uso de prótesis dentales como prótesis completas o parciales removibles mal ajustadas se asoció con un mayor riesgo de MRONJ entre los pacientes con cáncer expuestos a zoledronato (OR= 4,9; IC del 95 %=1,2 a 20,1) (54).

4. Enfermedades orales concomitantes.

Las enfermedades dentales inflamatorias preexistentes, como la enfermedad periodontal o la patología endodóntica periapical, se citan como factores de riesgo (35). Entre los pacientes con cáncer que padecen MRONJ, las enfermedades

dentales fueron un factor de riesgo en el 50 % de los casos (47,52).

5. Factores demográficos y sistémicos y otros medicamentos.

Según los últimos consensos (17,25,45), la edad y el sexo se mencionan como posibles factores de riesgo de MRONJ. Múltiples estudios indican que la mayor prevalencia de MRONJ se desarrolla en la población femenina de edad media o avanzada, lo cual es probable que refleje la existencia de una la enfermedad subyacente para la que se prescriben los agentes antiresortivos (osteoporosis, cáncer de mama) (25,47,52).

Por otra parte, se debe de mencionar que el uso de corticosteroides en este tipo de pacientes con terapia antiresortiva/antiangiogénica se asocian con un mayor riesgo de MRONJ (47,55). Existe la preocupación de que los corticosteroides aumenten el riesgo de MRONJ y empeoren su evolución cuando se administran con estos medicamentos.

OBJETIVOS

El presente trabajo de recomendaciones de la SECOMCyC tiene como objetivos fundamentales:

1. Facilitar el diagnóstico clínico y complementario de las MRONJ por parte de los especialistas de la salud oral (Cirujanos orales y maxilofaciales, odontólogos y estomatólogos).
2. Explicitar las medidas preventivas más apropiadas para limitar el número de casos de esta patología, a la luz de los nuevos conocimientos sobre la enfermedad.
3. Detallar la forma de tratamiento más reconocida para los diferentes estadios de la osteonecrosis, una vez establecida.
4. Proporcionar un documento para la buena praxis médica y odontológica en los pacientes que padecen esta enfermedad o estén en riesgo de sufrirla.

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS.

DEFINICION DE CASO

Al objeto de diferenciar la MRONJ de otras patologías que cursen con exposiciones óseas y retrasos en la cicatrización de los procesos alveolares, se deben de tener en cuenta los siguientes criterios de diagnóstico e inclusión:

1. Criterios clínicos (AAOMS, 2014) (17)

- 1) Paciente que ha recibido o está recibiendo antiresortivos o antiangiogénicos sin antecedentes de radioterapia en el territorio maxilofacial (la existencia de un antecedente de radioterapia cérvico-facial conllevará un diagnóstico diferencial comprometido entre una osteonecrosis física, química o mixta).
- 2) Presencia de una o varias lesiones ulceradas con exposición ósea en el maxilar superior y/o la

mandíbula (sincrónica o metacrónicamente) de más de ocho semanas de evolución.

- 3) Esta exposición ósea puede ser asintomática y autolimitada en su tamaño, o acompañarse de dolor, aumento en su extensión y formación de secuestros óseos.
- 4) Algunos casos de MRONJ pueden presentarse sin una exposición ósea franca, predominando el dolor de origen no filiado, con o sin pequeñas fístulas orales.

2. Pruebas complementarias (25,45)

- 1) Ortopantomografía. Técnica de imagen más utilizada. Puede no aportar información en estadios precoces de la MRONJ.
- 2) Tomografía Computarizada (TC). Puede posibilitar un diagnóstico precoz, y definir la verdadera extensión de la osteonecrosis, confirmando también el estadio clínico y, por lo tanto, orientando hacia el tratamiento específico para cada caso.
- 3) La Resonancia Magnética (RM) una técnica complementaria para valorar la afectación del hueso medular y partes blandas. No indicación primaria.
- 4) Cultivos microbiológicos y antibiograma.

3. Estudio histológico. Biopsia (25)

- 1) La biopsia del hueso expuesto se hará obligatoriamente ante la sospecha de que el origen de la lesión guarde relación con la patología oncológica que motivó la utilización intravenosa de los bisfosfonatos, de modo primario o metastático, especialmente si se trata de enfermos con antecedentes de mieloma múltiple.
- 2) En los pacientes en tratamiento con BFs orales o DMB se deberá hacer una biopsia ante la mínima sospechosa clínica de que se trate de un carcinoma epidermoide oral.

ESTRATEGIAS DE TRATAMIENTO

Los principales objetivos del tratamiento para los pacientes con riesgo de desarrollar o que ya han desarrollado MRONJ según la AAOMS (45) son:

1. Prevención de la MRONJ.
2. Priorización y apoyo al tratamiento oncológico continuado en pacientes que reciben terapia antiresortiva sola o en combinación con moduladores inmunológicos o medicamentos antiangiogénicos.
3. Preservación de la calidad de vida mediante:
 - Educación y tranquilidad del paciente.
 - Control del dolor.
 - Control de infecciones secundarias.
 - Prevención de la extensión de la lesión y el desarrollo de nuevas áreas de necrosis.

PREVENCIÓN DE LA PATOLOGÍA

1. Pacientes a punto de iniciar un tratamiento con antiresortivos intravenosos o antiangiogénicos para el tratamiento del cáncer:

El objetivo del tratamiento para este grupo de pacientes es minimizar el riesgo de desarrollar MRONJ. Aunque un pequeño porcentaje de pacientes que reciben medicamentos antiresortivos desarrollan MRONJ de forma espontánea, la mayoría de los pacientes afectados desarrollan esta complicación después de una cirugía dentoalveolar (47,52,56).

Por lo tanto:

1. Si las condiciones sistémicas lo permiten, se debe retrasar el inicio del tratamiento antiresortivo hasta que se optimice la salud dental (57-58). Esta decisión debe tomarse en colaboración entre el médico especialista (oncólogos, hematólogos, reumatólogos, ginecólogos, urólogos, etc.), el dentista y otros especialistas involucrados en la atención del paciente, pero obviamente, debe de tener para el odontólogo un carácter urgente.
2. El especialista en salud oral (odontólogo o estomatólogo) deberá diagnosticar la existencia de focos infecciosos, tanto dento-alveolares como periodontales, presentes o futuros y recomendar y proceder a su inmediato tratamiento. Si precisara la realización de exodoncias deberá empezar su plan de tratamiento dental con estos actos quirúrgicos lo antes posible, al objeto de generar un intervalo de tiempo prudencial (recomendación de 14 a 21 días) entre las exodoncias y la primera administración intravenosa del antiresortivo o antiangiogénico. Deberán ser exodonciados los dientes con un pronóstico incierto a largo plazo. El profesional deberá mantener informando al paciente y a su entorno sobre la importancia de este objetivo como principal medida profiláctica de la MRONJ (45).
3. Respecto a la colocación de implantes dentales, no hay una recomendación explícita en ninguno de los consensos que contraindique su colocación previa al tratamiento. La recomendación sería, como mínimo, no colocar implantes antes de la administración de antiresortivos o antiangiogénicos si se espera que no haya finalizado el periodo de osteointegración en el momento del inicio del tratamiento oncológico.
Por otra parte, en relación con pacientes que ya presentan implantes osteointegrados con carga funcional (implantes con corona atornillada o cementada), se ha documentado en la literatura series de casos de implantes osteointegrados que por periimplantitis (infecciones periimplantarias) o por sobrecarga oclusal (prótesis implanto-soportadas mal ajustadas) han sufrido una osteonecrosis en pacientes con terapia antiresortiva o antiangiogénica. Estos casos denominados IPTO (osteonecrosis de los maxilares por la presencia de un implante osteointegrado y con carga funcional) son escasos, y en este momento no hay un consenso al respecto

(25,45,59,60). En todo caso en esta guía se recomienda realizar revisiones periódicas (cada 6 meses) incluyendo pruebas de imagen para ver la evolución del tejido periimplantario, informando al paciente y a su entorno sobre la importancia de este objetivo como medida profiláctica de la MRONJ.

4. El dentista deberá chequear la oclusión y ajuste mucoso de las prótesis completas y/o parciales removibles que presenta el paciente para evitar úlceras por decúbito de estas, evitando así un posible factor de riesgo de MRONJ. También debe evaluar y corregir la posible presencia de torus, exóstosis de gran tamaño y otras prominencias óseas en caso de riesgo de futuras complicaciones derivadas de las mismas.
5. El dentista y el especialista médico bajo cuyo criterio se instaura el tratamiento intravenoso antiresortivo y/o antiangiogénico deberán informar y concienciar al paciente sobre los riesgos relacionados con la cirugía dentoalveolar una vez que se ha instaurado el tratamiento, así como de los posibles riesgos de MRONJ (de años) una vez finalizada la terapia médica.

2. Pacientes a punto de iniciar terapia antiresortiva para el tratamiento de la osteoporosis:

La AAOMS y la Sociedad Italiana de Patología Oral y de Cirugía Maxilofacial (por sus siglas en inglés SIPMO – SICMF) (25,45) recomiendan que previo al inicio del tratamiento, se debe informar a los pacientes sobre los riesgos potenciales de la MRONJ, ya que este tipo de terapias es frecuente que se prolongue más allá de los 4 años, aumentando el riesgo de MRONJ. Al igual que en los pacientes con cáncer, se debe hacer hincapié en realizar un chequeo odontológico previo al tratamiento, aunque el riesgo de osteonecrosis sea mucho más bajo y en la importancia de optimizar la salud dental durante todo el periodo de tratamiento (revisiones cada 6 meses) y después de este.

3. Pacientes que están recibiendo terapia antiresortiva intravenosa y/o antiangiogénica para el tratamiento del cáncer:

Una vez iniciada la terapia, es indispensable insistir por parte del médico especialista prescriptor y del odontólogo/estomatólogo, que el paciente tenga una correcta higiene oral y acuda a las revisiones odontológicas periódicas (a ser posible cada 6 meses) como pilares fundamentales para evitar la aparición de patologías dentales que puedan requerir cirugía dentoalveolar, disminuyendo el riesgo de desarrollar MRONJ. En dichas revisiones es aconsejable realizar radiografías de aleta de mordida para diagnóstico de caries interproximales, colocación de barnices de flúor y, si fuera necesario, profilaxis (limpiezas dentales) si los médicos prescriptores lo permitiesen.

Es aconsejable limitar al máximo cualquier intervención quirúrgica dentoalveolar que suponga exposición o daño directo al hueso. Los dientes con mal pronóstico cuya patología ha aparecido durante la terapia antiresortiva y/o antiangiogénica y no susceptibles de restauración, ha de valorarse como una opción “válida” la decapitación de la

corona clínica de dicho diente/es asociado previamente con un tratamiento endodóntico, dejando “enterrada” la raíz del diente evitando así la extracción completa del diente y reduciendo así el riesgo de osteonecrosis (61-63). Es importante recordar que en pacientes con cáncer que presentan metástasis óseas o mieloma múltiple, no es recomendable suspender de manera rutinaria el tratamiento antiresortivo antes de realizar procedimientos dentales invasivos, ya que no se ha demostrado una disminución significativa en el riesgo de MRONJ. Estos pacientes mantienen un riesgo elevado de por vida, incluso después de finalizar el tratamiento, por lo que se aconseja evitar intervenciones quirúrgicas invasivas y optar siempre que sea posible por alternativas conservadoras.

En pacientes oncológicos tratados con antiresortivos por vía intravenosa o agentes antiangiogénicos, la colocación de implantes dentales debe evitarse. Aunque el riesgo de osteonecrosis en pacientes que reciben únicamente antiangiogénicos no está claramente establecido, la recomendación es actuar con máxima cautela y evaluar cada caso de forma individual (17). Debemos recordar que las cirugías dentoalveolares han de posponerse una vez finalizada la terapia antiresortiva/antiangiogénica durante un periodo no inferior a los 10 años de la última administración del medicamento. En relación con los implantes osteointegrados y con carga funcional para evitar el desarrollo de una IPTO es recomendable su revisión semestral realizando radiografías de control periimplantario y chequeos de la oclusión (45,59,60,64).

4. *Pacientes que están recibiendo terapia con anticuerpos monoclonales (DMB – Xgeva®) para el tratamiento del cáncer:*

Para este grupo de pacientes debemos seguir las indicaciones detalladas en el apartado 3, con una ligera modificación en relación con la suspensión del DMB. Varios estudios recomiendan retrasar los procedimientos quirúrgicos dentoalveolares hasta la 3 semana después de la última dosis de Xgeva®, reintroduciendo el anti-RANKL entre 4-6 semanas después del procedimiento quirúrgico, una vez se haya objetivado un cierre completo de la mucosa oral en la zona intervenida. Todos estos procedimientos han de llevarse a cabo si las condiciones sistémicas del paciente lo permiten y con un control por parte del médico prescriptor (25).

5. *Pacientes que están recibiendo terapia antiresortiva para el tratamiento la osteoporosis:*

Hasta el momento ningún consenso ha publicado recomendaciones sólidas para el manejo preventivo de los pacientes que toman fármacos antiresortivos, basadas en estudios de investigación clínicos rigurosos. Nuestras recomendaciones son:

5.1. Antiresortivos orales (Bisfosfonatos orales).

El riesgo de desarrollar MRONJ asociado a los fármacos antiresortivos orales aumenta cuando la duración del tratamiento supera los 4 años (42). Los pacientes que reciben terapia antiresortiva oral para la osteoporosis también corren el riesgo de desarrollar MRONJ, pero con un grado mucho menor que los tratados con terapia antiresortiva intravenosa (42,45,65-66).

En el caso de pacientes que hayan tomado un antiresortivo oral durante menos de 4 años existen dos tipos de actuaciones:

- 1) Si el paciente no presenta factores de riesgo clínicos, no es necesario modificar ni retrasar la cirugía prevista. Esto incluye todos y cada uno de los procedimientos habituales de los cirujanos orales y maxilofaciales, periodoncistas y otros profesionales de la odontología. Si se colocan implantes dentales, o el paciente era portador de los mismos antes del inicio del tratamiento, se recomienda informarle sobre la posibilidad de que el implante fracase a largo plazo por el desarrollo de una MRONJ en el implante cargado (17). Estos pacientes deben someterse a un programa de revisiones periódicas (cada 6 meses). Además, es aconsejable ponerse en contacto con el profesional que prescribió originalmente el antiresortivo oral y mantenerle informado de los procedimientos dentales que se le van a realizar ya que puede considerar la posibilidad de modificar la dosis del BP, suspenderlo temporalmente o sustituirlo por otro tratamiento.
- 2) Si el paciente está tomando corticosteroides y/o medicamentos antiangiogénicos de forma concomitante, se debería considerar, si las condiciones sistémicas lo permiten, solicitar al médico prescriptor la posibilidad de interrumpir el antiresortivo oral durante un periodo de 2-3 meses, realizar la cirugía y reintroducirlo a los 3 meses reduciendo así el riesgo de MRONJ (25,67-68).

En el caso de que el paciente lleve tomado un antiresortivo oral durante más de 4 años, con o sin tratamiento médico concomitante, se debería considerar al igual que en el epígrafe anterior, si las condiciones sistémicas lo permiten, solicitar al médico prescriptor la posibilidad de interrumpir de antiresortivo oral durante un periodo de 2-3 meses, realizar la cirugía y reintroducirlo a los 3 meses reduciendo así un mayor riesgo de desarrollo de MRONJ (45,68).

5.2. Antiresortivos intravenosos para el tratamiento de la osteoporosis (Bisfosfonatos intravenosos – Zoledronato).

El riesgo de desarrollar MRONJ asociado a los fármacos antiresortivos intravenosos (BFs intravenosos – zoledronato – dosis anual o semestral) es superior al registrado en pacientes con antiresortivos orales (42,63), pero inferior al riesgo relacionado con las terapias antiresortivas intravenosas para el tratamiento del cáncer. En este momento no existe una recomendación sólida de que tratamientos dentales tienen mayor riesgo, pero nuestra recomendación es la realización directa de cualquier tratamiento preventivo que evite o aumente el riesgo de MRONJ principalmente asociado a cirugía dentoalveolar (exodoncia de dientes con mal pronóstico). Por ello recomendamos la realización de profilaxis (limpiezas dentales), tratamientos periodontales no quirúrgicos (raspados y alisados peridontales), así como todo tipo de tratamientos conservadores (empastes y endodoncias) (42,45). Sobre la decisión de realizar exodoncias o implantes en este grupo de riesgo, una reciente revisión sistemática con 98.717 pacientes osteoporóticos detalla que la MRONJ relacionada con Zoledronato puede aparecer a los 5 meses del empleo del medicamento, (bastante antes que con el uso de alendronato) pero no establece indicaciones concretas sobre la conveniencia o no de la realización de exodoncias en estos enfermos. Se

precisará de mayor y mejor información para establecer una guía de tratamiento en este grupo de riesgo (69).

5.3. Anticuerpos monoclonales subcutáneos (DMB).

El paciente que esté en tratamiento con anticuerpos monoclonales (DMB - Prolia®) y precise de una cirugía dentoalveolar que pueda ser diferida, se recomienda su preferente realización 5 meses después de la última dosis de Prolia®(25), aprovechando la reactivación del recambio óseo y una mayor la capacidad de regeneración del hueso afectado. Esta «ventana de oportunidad» dura aproximadamente 2 meses. Junto con esto, si las condiciones sistémicas del paciente lo permiten, se podría solicitar al médico prescriptor “un retraso planificado” de un mes en la siguiente dosis programada de DMB, al objeto de favorecer la cicatrización de los tejidos blandos alveolares.

En cambio, si el paciente precisa una cirugía dentoalveolar “no aplazable” de dientes comprometidos debe realizarse a partir

de la tercera semana después de la última dosis de Prolia®, adoptando protocolos específicos de reducción del riesgo, que incluyen el cierre hermético de los tejidos blandos (70). Las tablas 1, 2 y 3 resumen las recomendaciones expuestas anteriormente.

6. Pacientes que han finalizado el tratamiento antiresortivo.

El momento más seguro para realizar intervenciones dentales invasivas en pacientes que han finalizado el tratamiento con antiresortivos varía según el tipo de fármaco y la situación clínica individual. Se recomienda, en general, esperar al menos 12 meses desde la última dosis antes de proceder, asegurando que haya cicatrización completa y ausencia de lesiones orales activas. Esta precaución es especialmente relevante para quienes recibieron BFs intravenosos, como el ácido zoledrónico, debido a su acción prolongada sobre el hueso. En pacientes tratados con DMB, el intervalo de espera puede ser menor, aunque siempre debe basarse en una evaluación clínica personalizada.

PROCEDIMIENTO	BF (VO) < 4 años	BF (VO) > 4 años	BF (VI) ONCOLÓGICO
EXODONCIA	Llevar a cabo el tratamiento	Suspender BF 2-3 meses*	No realizar tratamiento ¹
CIRUGÍA DE IMPLANTES Y CIRUGIA PERIODONTAL	Llevar a cabo el tratamiento	Suspender BF 2-3 meses*	No realizar tratamiento
PERIODONCIA (PROFILAXIS Y RAR)	Llevar a cabo el tratamiento	Llevar a cabo el tratamiento	Llevar a cabo el tratamiento
ENDODONCIA	Llevar a cabo el tratamiento	Llevar a cabo el tratamiento	Llevar a cabo el tratamiento
PRÓTESIS	Llevar a cabo el tratamiento	Llevar a cabo el tratamiento	Llevar a cabo el tratamiento
ORTODONCIA	Viable pero no recomendado	Viable pero no recomendado	No realizar tratamiento

BF= Bisfosfonato / VO = vía oral / VI = vía intravenosa por motivos oncológicos / RAR= raspado y alisado radicular
 *Suspender el tratamiento 2-3 meses, realizar el procedimiento y esperar 3 meses hasta reintroducir el BF.
¹ Solo realizar en caso de necesidad cuando fallaron las medidas conservadoras (endodoncia o endodoncia + decapitación corona clínica)

Tabla 1. Recomendaciones de procedimientos odontológicos con BFs

PROCEDIMIENTO	DENOSUMAB (Prolia®)
EXODONCIA	Llevar a cabo el tratamiento*
CIRUGÍA DE IMPLANTES Y CIRUGIA PERIODONTAL	Llevar a cabo el tratamiento*
PERIODONCIA (PROFILAXIS Y RAR)	Llevar a cabo el tratamiento
ENDODONCIA	Llevar a cabo el tratamiento
PRÓTESIS	Llevar a cabo el tratamiento
ORTODONCIA	Viable pero no recomendado

RAR= raspado y alisado radicular
 *suspender el tratamiento o esperar 5 los meses después de la última administración del denosumab y colocar la siguiente dosis una vez que se haya objetivado la curación de la zona intervenida (4-6 semanas aproximadamente tras la cirugía)

Tabla 2. Recomendaciones de procedimientos odontológicos con Prolia®

PROCEDIMIENTO	DENOSUMAB (Xgeva®)
EXODONCIA	Llevar a cabo el tratamiento*
CIRUGÍA DE IMPLANTES Y CIRUGIA PERIODONTAL	No realizar tratamiento
PERIODONCIA (PROFILAXIS Y RAR)	Llevar a cabo el tratamiento
ENDODONCIA	Llevar a cabo el tratamiento
PRÓTESIS	Llevar a cabo el tratamiento
ORTODONCIA	Viable pero no recomendado

RAR= raspado y alisado radicular
 * Esperar hasta la 3ª semana de la última dosis del DMB y colocar la siguiente dosis una vez que se haya objetivado la curación de la zona intervenida (4-6 semanas aproximadamente tras la cirugía). Si las condiciones sistémicas y el médico prescriptor lo permiten.

Tabla 3. Recomendaciones de procedimientos odontológicos con Xgeva®

ESTADIO Y ESTRATEGIAS DEL TRATAMIENTO

Desde el ultimo protocolo realizado por la SECOM en el 2009 hasta la actualidad el estadiaje de la MRONJ ha cambiado (17,25). Por ello, y para que la presente guía refleje con precisión la presentación de la enfermedad y su apropiado añadimos el estadio 0 que incorpora a los pacientes con síntomas inespecíficos o anomalías clínicas y radiográficas que pudieran deberse a la exposición a un agente antiresortivo/antiangiogénico. La inclusión de este nuevo estadio se justifica por aumento de estudios publicados en la literatura en los que informan que hasta el 50% de los pacientes con este estadio evolucionan a estadios 1, 2 o 3 (17,71).

No obstante, no podemos obviar que en algunos trabajos se incluye de manera errónea en este estadio 0 pacientes con osteonecrosis establecida que cursan sin hueso expuesto, pero con pequeñas fistulas orales, que pueden pasar desapercibidas a la exploración (72). Finalmente debemos recordar que todos los pacientes con terapia antiresortiva y antiangiogénica son pacientes “en riesgo” (17), en los que se podría reconocer un Pre- estadio de la enfermedad. El estadio y las estrategias del tratamiento se observan en la Figura 6.

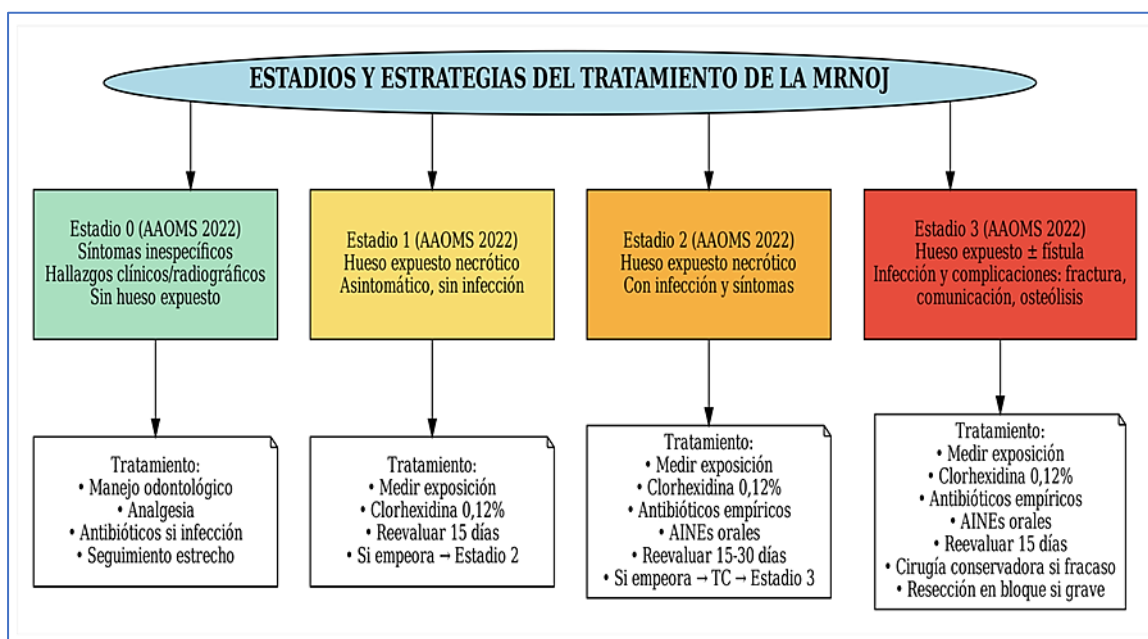


Figura 6. Estadios y estrategias del tratamiento

ESTADIO 0 (25,45)

Estos pacientes no presentan signos clínicos de necrosis ósea, pero sí síntomas inespecíficos o hallazgos clínicos y radiográficos, como los que se enumeran a continuación.

Síntomas.

- Odontalgia sin causa odontogénica aparente.
- Dolor sordo
- Dolor región sinusal, que puede estar asociado a inflamación y engrosamiento de la pared del seno maxilar
- Alteración de la función neurosensorial

Hallazgos clínicos

- Movilidad dental sin causa aparente en una enfermedad periodontal crónica

Hallazgos radiográficos

- Pérdida o reabsorción del hueso alveolar no atribuible a enfermedad periodontal crónica
- Cambios en el patrón trabecular: hueso denso y ausencia de neoformación de hueso en el lecho alveolar postextracción (alveolo fantasma)
- Esclerosis ósea que afectan al proceso alveolar, a las paredes del conducto alveolo-dentario inferior o al hueso basilar circundante
- Engrosamiento de la lámina dura, esclerosis y disminución del espacio del ligamento periodontal.

Estos hallazgos inespecíficos, que caracterizan a este estadio 0 pueden aparecer en el resto de los estadios.

Plan de tratamiento

1. Deben recibir un manejo conservador de factores locales, como caries, endodoncia y enfermedad periodontal por parte del odontólogo.
2. Uso de medicamentos sistémicos para el control del dolor y el control de la infección con antibióticos, cuando esté indicado.
3. Necesitarán un seguimiento estrecho, dada la posibilidad de progresión de la patología.

ESTADIO 1 (25,45)

Síntomas, hallazgos clínicos y radiográficos

- En este estadio el paciente presenta hueso expuesto necrótico. Los pacientes están asintomáticos y sin evidencia de infección. Estos pacientes también pueden presentar todos o algunos de los hallazgos descritos en el estadio 0.

Plan de tratamiento

1. Cuantificación en milímetros del tamaño de la exposición.
2. Uso de medicamentos sistémicos para el control del dolor.

3. Sugerir, si fuera posible, la suspensión del antiresortivo/antiangiogénico por parte del especialista que lo prescribió.
4. Pautar enjuagues con colutorio de clorhexidina al 0,12% cada 12 horas durante 15 días.
5. Control evolutivo a los 15 días:
 - Si el tamaño de la exposición es igual o menor que en el momento del diagnóstico: mantener la misma pauta durante otros 15 días.
 - Si hay un incremento en el tamaño de la exposición, dolor o signos de infección: aplicar el tratamiento de estadio 2.

ESTADIO 2 (25,45)

Síntomas, hallazgos clínicos y radiográficos

- En este estadio el paciente presenta dolor, hueso expuesto necrótico con o sin fístula extra/intraoral y con clara evidencia de infección. También pueden no tener hueso expuesto, pero si una fístula crónica productiva. Estos pacientes suelen presentar síntomas típicos de la patología. También pueden presentar todos o algunos de los hallazgos descritos en el estadio 0.

Plan de tratamiento

1. Cuantificación en milímetros del tamaño de la exposición.
2. Sugerir, si fuera posible, la suspensión del antiresortivo/antiangiogénico por parte del especialista que lo prescribió.
3. Pautar enjuagues con colutorio de clorhexidina al 0,12% cada 12 horas durante 15 días.
4. Administrar antibioterapia oral de manera empírica (mientras no se disponga de resultados de cultivo y antibiograma):
 - Primera indicación: Amoxicilina/ácido clavulánico 875/125 mgrs. cada 12 horas, durante al menos 15 días.
 - Pacientes alérgicos a Penicilina: Levofloxacino 500 mgrs. cada 24 horas, durante 15 días. Alternativa: Doxiciclina, Eritromicina, Clindamicina, Metronidazol.
5. Administrar anti-inflamatorios no esteroideos (AINES) por vía oral.
6. Control evolutivo a los 15 días:
 - Si el tamaño de la exposición es menor, hay desaparición o mejoría del dolor, desaparición de los signos flogóticos: pasar a tratamiento de estadio 1.
 - Si hay persistencia o agravamiento de la sintomatología: Mantener la misma pauta de tratamiento durante otros 15 días. Solicitar estudio complementario tridimensional: TC (aunque se disponga de estudio previo)
7. Control evolutivo al mes: Si desaparición del dolor, desaparición de los signos flogóticos: pasar a tratamiento de estadio 1.
8. Si la situación clínica lo requiere, la reincorporación del tratamiento con el antiresortivo/antiangiogénico. Aplicar rigurosamente las normas de prevención.
9. Persistencia o agravamiento de la sintomatología: valorar la necesidad del tratamiento recomendado para el estadio 3.

ESTADIO 3 (25,45)

Síntomas, hallazgos clínicos y radiográficos

En este estadio el paciente presenta dolor, hueso expuesto necrótico con o sin fístula extra/intraoral y con clara evidencia de infección. Estos pacientes presentan alguno de estos signos:

- Hueso necrótico expuesto que se extiende más allá de la región del hueso alveolar
- Fractura patológica
- Comunicación oroantral u oronasal.
- Osteólisis que se extiende hasta el borde inferior de la mandíbula o el suelo del seno.
- Anestesia o disestesia labial.
- Presencia de secuestro óseo

Plan de tratamiento

1. Cuantificación en mm. del tamaño de la exposición.
2. Sugerir, si fuera posible, la suspensión del antiresortivo/antiangiogénico por parte del especialista que lo prescribió.
3. Pautar enjuagues con colutorio de clorhexidina al 0,12% cada 12 horas durante 15 días.
4. Administrar antibioterapia oral (régimen ambulatorio) de manera empírica (mientras no se disponga de resultados de cultivo y antibiograma), según lo establecido en el estadio 2.
 - Primera indicación: Amoxicilina/ácido clavulánico 875/125 mgrs. cada 12 horas, durante al menos 15 días.
 - Pacientes alérgicos a Penicilina: Levofloxacin 500 mgrs. cada 24 horas, durante 15 días. Alternativa: Doxiciclina, Eritromicina, Clindamicina, Metronidazol.

Si el paciente precisara por las condiciones de la patología antibioterapia intravenosa empírica (mientras no se disponga de resultados de cultivo y antibiograma) indicaremos:

 - Primera indicación: Amoxicilina/ácido clavulánico 2.000/125 mgrs. cada 8 horas, durante 10 días (Ingreso hospitalario/hospital de día).
 - Pacientes alérgicos a Penicilina: Levofloxacin 500 mgrs. cada 24 horas, durante 15 días. Alternativas: Doxiciclina, Eritromicina, Clindamicina, Metronidazol.
5. Administrar anti-inflamatorios no esteroideos (AINES) por vía oral o intravenosa según las condiciones de la patología.

Control evolutivo a los 15 días:

- Evolución favorable: suspender la antibioterapia y los antiinflamatorios. Mantener los enjuagues con el colutorio. Aplicar rigurosamente las normas de prevención sobre los dientes remanentes. Control a los 15 días.
- Evolución desfavorable (incremento en la exposición, dolor intenso, signos de infección): Mantener antibioterapia, enjuagues y antiinflamatorios durante 15 días. Si se identifica claro secuestro, informar sobre la necesidad de cirugía y programar bajo anestesia local si es posible, la eliminación del secuestro.

Control evolutivo al mes:

- Evolución favorable: Promover, si la situación clínica lo requiere, la reincorporación del tratamiento antiresortivo/antiangiogénico. Aplicar rigurosamente las normas de prevención sobre dientes remanentes.
- Evolución desfavorable: Programar cirugía, bajo anestesia local si fuera posible.

En circunstancias graves, con fracaso de todas las medidas previas, se pueden valorar otros procedimientos:

1. Fractura patológica: legrado tejido óseo necrótico y placa de reconstrucción (evitar injertos, que no estén vascularizados).
2. MRONJ hasta borde inferior mandibular: resección en bloque y placa de reconstrucción con injerto vascularizado si la situación general del enfermo y sus perspectivas de supervivencia a su patología de base lo permiten.
3. Fístula extraoral: desbridamiento eliminando áreas de MRONJ que produzcan irritación mucosa.

En todo caso, independientemente del estadio de la enfermedad, se deben extirpar los secuestros óseos móviles para facilitar la cicatrización de los tejidos blandos. Se recomienda en la secuestrectomía irrigación profusa del lecho quirúrgico con clorhexidina 0,12% y cierre del defecto con material reabsorbible.

Se recomienda un análisis histológico exhaustivo de todas las muestras óseas resecaadas (especialmente en pacientes con antecedentes de metástasis ósea y mieloma múltiple), para evitar confusiones diagnósticas entre la complicación y la enfermedad de base que motivo el empleo del aminobisfosfonato (73,74).

En relación con la decisión de que tipo de tratamiento (quirúrgico o no quirúrgico) debemos concluir en la necesaria individualización de cada paciente, considerando de manera principal los siguientes aspectos:

1. Balance riesgo-beneficio, incluyendo el impacto en la calidad de vida en relación con la sintomatología actual.
2. Capacidad de autocuidado y control local de la herida, fundamental para prevenir infecciones y limitar la progresión de la enfermedad.
3. Morbimortalidad asociada a procedimientos quirúrgicos mayores.
4. Consecuencias funcionales y posibilidades de rehabilitación oral tras resecciones marginales o segmentarias.

Desde hace años se viene postulando un cambio de paradigma sobre el manejo de los pacientes con osteonecrosis química de los maxilares establecida. Del antiguo planteamiento presidido por un enfoque predominantemente médico, se apuesta por un tratamiento más precoz de predominio quirúrgico asociado a diferentes tratamientos complementarios (laser, oxígeno hiperbárico, plasma concentrado en plaquetas, antibioterapia de larga data, y otros) de desigual eficacia.

Conflicto de intereses

Los autores no declaran ningún conflicto de interés.

Agradecimientos

Este documento ha sido consensuado por la Comisión Científica y la Junta Directiva de la Sociedad Española de Cirugía Oral y Maxilofacial y Cabeza y Cuello (SECOM-CyC).

GLOSARIO DE TÉRMINOS

Abreviatura	Definición
AAOMS	American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons (Asociación Americana de Cirujanos Orales y Maxilofaciales)
AEMS	Agencia Europea del Medicamento
BF	Bisfosfonatos
BFsN	Bisfosfonatos nitrogenados
BFsNN	Bisfosfonatos no nitrogenados
BMP	Bone Morphogenetic Protein (Proteína morfogenética ósea)
CSF-1	Colony Stimulating Factor-1 (Factor estimulante de colonias 1)
DMB	Denosumab
FDA	Food and Drug Administration (Administración de Medicamentos y Alimentos de Estados Unidos)
ILG-1, ILG-2	Insulin-Like Growth factor 1 y 2 (Factor de crecimiento similar a insulina 1 y 2)
IPTO	Osteonecrosis de los maxilares inducida por implante (Implant Presence Triggered Osteonecrosis)
ITQ	Inhibidores de la tirosina quinasa
MRONJ	Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw (Osteonecrosis de los maxilares relacionada con medicamentos)
mTOR	Mammalian Target of Rapamycin (diana de rapamicina en mamíferos)
NF-κB	Factor nuclear kappa B
OAF	Oroantral fistula (Fístula oroantral)
PFI	Pirofosfatos inorgánicos
Prolia®	Denosumab 60 mg, usado en osteoporosis
RANK	Receptor Activator of Nuclear Factor Kappa-B (Receptor activador del factor nuclear kappa-B)
RANKL	Receptor Activator of Nuclear Factor Kappa-B Ligand (Ligando del receptor activador del factor nuclear kappa-B)
SIPMO-SICMF	Sociedades italianas de patología oral y cirugía maxilofacial
Xgeva®	Denosumab 120 mg, usado en oncología

BIBLIOGRAFÍA

- Russell RGG, Xia Z, Dunford JE, Oppermann U, Kwaasi A, Hulley PA, et al. Bisphosphonates: An Update on Mechanisms of Action and How These Relate to Clinical Efficacy. *Ann N Y Acad Sci.* 2007;1117(1):209–57.
- Smith R, Russell RG, Bishop M. Diphosphonates and Page's disease of bone. *Lancet Lond Engl.* 1971;1(7706):945–7.
- Prestwood KM, Pilbeam CC, Raisz LG. Treatment of osteoporosis. *Annu Rev Med.* 1995;46:249–56.
- Rogers MJ. New insights into the molecular mechanisms of action of bisphosphonates. *Curr Pharm Des.* 2003;9(32):2643–58.
- Rogers MJ, Gordon S, Benford HL, Coxon FP, Luckman SP, Monkkonen J, et al. Cellular and molecular mechanisms of action of bisphosphonates. *Cancer.* 2000;88(12 Suppl):2961–78.
- Bellido T, Plotkin LI. Novel actions of bisphosphonates in bone: preservation of osteoblast and osteocyte viability. *Bone.* 2011;49(1):50–5.
- Dunford JE, Thompson K, Coxon FP, Luckman SP, Hahn FM, Poulter CD, et al. Structure-activity relationships for inhibition of farnesyl diphosphate synthase in vitro and inhibition of bone resorption in vivo by nitrogen-containing bisphosphonates. *J Pharmacol Exp Ther.* 2001;296(2):235–42.
- Woo SB, Hellstein JW, Kalmar JR. Narrative review: bisphosphonates and osteonecrosis of the jaws. *Ann Intern Med.* 2006;144(10):753–61.
- Frith JC, Mönkkönen J, Blackburn GM, Russell RG, Rogers MJ. Clodronate and liposome-encapsulated clodronate are metabolized to a toxic ATP analog, adenosine 5'-(beta, gamma-dichloromethylene) triphosphate, by mammalian cells in vitro. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res.* 1997;12(9):1358–67.
- Frith JC, Mönkkönen J, Auriola S, Mönkkönen H, Rogers MJ. The molecular mechanism of action of the antiresorptive and antiinflammatory drug clodronate: evidence for the formation in vivo of a metabolite that inhibits bone resorption and causes osteoclast and macrophage apoptosis. *Arthritis Rheum.* 2001;44(9):2201–10.
- Marx RE. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. *J Oral Maxillofac Surg Off J Am Assoc Oral Maxillofac Surg.* 2003;61(9):1115–7.
- 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 Off J Am Assoc Oral Maxillofac Surg.* 2004;62(5):527–34.
- Morote J, Planas J. [Loss of bone mass in patients with prostate cancer subjected to androgenic deprivation]. *Actas Urol Esp.* 2011;35(4):232–9.
- Papapoulos SE. Bisphosphonates in the treatment of osteoporosis. Principles and efficacy. *Ann Med Interne (Paris).* 2000;151(6):504–10.
- Drake MT, Clarke BL, Khosla S. Bisphosphonates: mechanism of action and role in clinical practice. *Mayo Clin Proc.* 2008;83(9):1032–45.
- Polymeri AA, Kodovazenitis GJ, Polymeris AD, Komboli M. Bisphosphonates: Clinical Applications and Adverse Events in Dentistry. *Oral Health Prev Dent.* 2015;13(4):289–99.
- Ruggiero SL, Dodson TB, Fantasia J, Goodday R, Aghaloo T, Mehrotra B, et al. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on medication-related

- osteonecrosis of the jaw--2014 update. *J Oral Maxillofac Surg Off J Am Assoc Oral Maxillofac Surg.* 2014;72(10):1938–56.
18. McClung MR, Lewiecki EM, Cohen SB, Bolognese MA, Woodson GC, Moffett AH, et al. Denosumab in postmenopausal women with low bone mineral density. *N Engl J Med.* 2006;354(8):821–31.
 19. Cummings SR, San Martin J, McClung MR, Siris ES, Eastell R, Reid IR, et al. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med.* 2009;361(8):756–65.
 20. Hsu H, Lacey DL, Dunstan CR, Solovyev I, Colombero A, Timms E, et al. Tumor necrosis factor receptor family member RANK mediates osteoclast differentiation and activation induced by osteoprotegerin ligand. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1999;96(7):3540–5.
 21. Lacey DL, Timms E, Tan HL, Kelley MJ, Dunstan CR, Burgess T, et al. Osteoprotegerin ligand is a cytokine that regulates osteoclast differentiation and activation. *Cell.* 1998;93(2):165–76.
 22. Bekker PJ, Holloway DL, Rasmussen AS, Murphy R, Martin SW, Leese PT, et al. A single-dose placebo- controlled study of AMG 162, a fully human monoclonal antibody to RANKL, in postmenopausal women. 2004. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res.* 2005;20(12):2275–82.
 23. Liu L. Antibody glycosylation and its impact on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of monoclonal antibodies and Fc-fusion proteins. *J Pharm Sci.* 2015;104(6):1866–84.
 24. Kendler DL, Roux C, Benhamou CL, Brown JP, Lilliestol M, Siddhanti S, et al. Effects of denosumab on bone mineral density and bone turnover in postmenopausal women transitioning from alendronate therapy. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res.* 2010;25(1):72–81.
 25. Bedogni A, Mauceri R, Fusco V, Bertoldo F, Bettini G, Di Fede O, et al. Italian position paper (SIPMO- SICMF) on medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ). *Oral Dis.* 2024;30(6):3679–709.
 26. Raju N, Terpos E, Willenbacher W, Shimizu K, García-Sanz R, Durie B, et al. Denosumab versus zoledronic acid in bone disease treatment of newly diagnosed multiple myeloma: an international, double- blind, double-dummy, randomised, controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2018;19(3):370–81.
 27. Coleman R, Cameron D, Dodwell D, Bell R, Wilson C, Rathbone E, et al. Adjuvant zoledronic acid in patients with early breast cancer: final efficacy analysis of the AZURE (BIG 01/04) randomised open-label phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2014;15(9):997–1006.
 28. O’Carrigan B, Wong MH, Willson ML, Stockler MR, Pavlakis N, Goodwin A. Bisphosphonates and other bone agents for breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;10(10):CD003474.
 29. Boquete-Castro A, Gómez-Moreno G, Calvo-Guirado JL, Aguilar-Salvatierra A, Delgado-Ruiz RA. Denosumab and osteonecrosis of the jaw. A systematic analysis of events reported in clinical trials. *Clin Oral Implants Res.* 2016;27(3):367–75.
 30. Fusco V, Santini D, Armento G, Tonini G, Campisi G. Osteonecrosis of jaw beyond antiresorptive (bone- targeted) agents: new horizons in oncology. *Expert Opin Drug Saf.* 2016;15(7):925–35.
 31. Nicolatou-Galitis O, Kouri M, Papadopoulou E, Vardas E, Galiti D, Epstein JB, et al. Osteonecrosis of the jaw related to non-antiresorptive medications: a systematic review. *Support Care Cancer Off J Multinatl Assoc Support Care Cancer.* 2019;27(2):383–94.
 32. King R, Tanna N, Patel V. Medication-related osteonecrosis of the jaw unrelated to bisphosphonates and denosumab-a review. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2019;127(4):289–99.
 33. Sacco R, Shah S, Leeson R, Moraschini V, de Almeida Barros Mourão CF, Akintola O, et al. Osteonecrosis and osteomyelitis of the jaw associated with tumour necrosis factor-alpha (TNF- α) inhibitors: a systematic review. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2020;58(1):25–33.
 34. Saag KG, Petersen J, Brandi ML, Karaplis AC, Lorentzon M, Thomas T, et al. Romosozumab or Alendronate for Fracture Prevention in Women with Osteoporosis. *N Engl J Med.* 2017;377(15):1417–27.
 35. Hallmer F, Andersson G, Götrick B, Warfvinge G, Anderud J, Bjørnland T. Prevalence, initiating factor, and treatment outcome of medication-related osteonecrosis of the jaw-a 4-year prospective study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2018;126(6):477–85.
 36. 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(7):513–23.
 37. Cosman F, Crittenden DB, Adachi JD, Binkley N, Czerwinski E, Ferrari S, et al. Romosozumab Treatment in Postmenopausal Women with Osteoporosis. *N Engl J Med.* 2016;375(16):1532–43.
 38. Rutkowski P, Gaston L, Borkowska A, Stacchiotti S, Gelderblom H, Baldi GG, et al. Denosumab treatment of inoperable or locally advanced giant cell tumor of bone - Multicenter analysis outside clinical trial. *Eur J Surg Oncol J Eur Soc Surg Oncol Br Assoc Surg Oncol.* 2018;44(9):1384–90.
 39. Chawla S, Blay JY, Rutkowski P, Le Cesne A, Reichardt P, Gelderblom H, et al. Denosumab in patients with giant-cell tumour of bone: a multicentre, open-label, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2019;20(12):1719–29.
 40. Henry D, Vadhan-Raj S, Hirsh V, von Moos R, Hungria V, Costa L, et al. Delaying skeletal-related events in a randomized phase 3 study of denosumab versus zoledronic acid in patients with advanced cancer: an analysis of data from patients with solid tumors. *Support Care Cancer Off J Multinatl Assoc Support Care Cancer.* 2014;22(3):679–87.
 41. Ng TL, Tu MM, Ibrahim MFK, Basulaiman B, McGee SF, Srikanthan A, et al. Long-term impact of bone- modifying agents for the treatment of bone metastases: a systematic review. *Support Care Cancer Off J Multinatl Assoc Support Care Cancer.* 2021;29(2):925–43.
 42. Lo JC, O’Ryan FS, Gordon NP, Yang J, Hui RL, Martin D, et al. Prevalence of osteonecrosis of the jaw in patients with oral bisphosphonate exposure. *J Oral Maxillofac Surg Off J Am Assoc Oral Maxillofac Surg.* 2010;68(2):243–53.
 43. Black DM, Reid IR, Boonen S, Bucci-Rechtweg C, Cauley JA, Cosman F, et al. The effect of 3 versus 6 years of Zoledronic acid treatment of osteoporosis: A randomized extension to the HORIZON-Pivotal Fracture Trial (PFT). *J Bone Miner Res.* 2012;27(2):243–54.
 44. Black DM, Reid IR, Cauley JA, Cosman F, Leung PC, Lakatos P, et al. The Effect of 6 versus 9 Years of Zoledronic Acid Treatment in Osteoporosis: A Randomized Second Extension to the HORIZON-Pivotal Fracture Trial (PFT). *J Bone Miner Res.* 2015;30(5):934–44.
 45. 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 Off J Am Assoc Oral Maxillofac Surg.* 2022;80(5):920–43.

46. Aljohani S, Fliefel R, Ihbe J, Kühnisch J, Ehrenfeld M, Otto S. What is the effect of anti-resorptive drugs (ARDs) on the development of medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ) in osteoporosis patients: A systematic review. *J Cranio-Maxillo-fac Surg Off Publ Eur Assoc Cranio-Maxillo-fac Surg.* 2017;45(9):1493–502.
47. Saad F, Brown JE, Van Poznak C, Ibrahim T, Stemmer SM, Stopeck AT, 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 Off J Eur Soc Med Oncol.* 2012;23(5):1341–7.
48. Shudo A, Kishimoto H, Takaoka K, Noguchi K. Long-term oral bisphosphonates delay healing after tooth extraction: a single institutional prospective study. *Osteoporos Int J Estab Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA.* 2018;29(10):2315–21.
49. Gaudin E, Seidel L, Bacevic M, Rompen E, Lambert F. Occurrence and risk indicators of medication-related osteonecrosis of the jaw after dental extraction: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Periodontol.* 2015;42(10):922–32.
50. Watts NB, Grbic JT, Binkley N, Papapoulos S, Butler PW, Yin X, et al. Invasive Oral Procedures and Events in Postmenopausal Women With Osteoporosis Treated With Denosumab for Up to 10 Years. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019;104(6):2443–52.
51. Mozzati M, Arata V, Gallesio G. Tooth extraction in patients on zoledronic acid therapy. *Oral Oncol.* 2012;48(9):817–21.
52. Yamazaki T, Yamori M, Ishizaki T, Asai K, Goto K, Takahashi K, et al. Increased incidence of osteonecrosis of the jaw after tooth extraction in patients treated with bisphosphonates: a cohort study. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2012;41(11):1397–403.
53. McGowan K, McGowan T, Ivanovski S. Risk factors for medication-related osteonecrosis of the jaws: A systematic review. *Oral Dis.* 2018;24(4):527–36.
54. Kyrgidis A, Vahtsevanos K, Koloutsos G, Andreadis C, Boukovinas I, Teleioudis Z, et al. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: a case-control study of risk factors in breast cancer patients. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2008;26(28):4634–8.
55. Tsao C, Darby I, Ebeling PR, Walsh K, O'Brien-Simpson N, Reynolds E, et al. Oral health risk factors for bisphosphonate-associated jaw osteonecrosis. *J Oral Maxillofac Surg Off J Am Assoc Oral Maxillofac Surg.* 2013;71(8):1360–6.
56. Badros A, Weikel D, Salama A, Goloubeva O, Schneider A, Rapoport A, et al. Osteonecrosis of the jaw in multiple myeloma patients: clinical features and risk factors. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2006;24(6):945–52.
57. Dimopoulos MA, Kastiris E, Bania C, Melakopoulos I, Gika D, Roussou M, 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 Off J Eur Soc Med Oncol.* 2009;20(1):117–20.
58. Ripamonti CI, Maniezzo M, Campa T, Fagnoni E, Brunelli C, Saibene G, 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 Off J Eur Soc Med Oncol.* 2009;20(1):137–45.
59. Escobedo MF, Cobo JL, Junquera S, Milla J, Olay S, Junquera LM. Medication-related osteonecrosis of the jaw. Implant presence-triggered osteonecrosis: Case series and literature review. *J Stomatol Oral Maxillofac Surg.* 2020;121(1):40–8.
60. Giovannacci I, Meleti M, Manfredi M, Mortellaro C, Greco Lucchina A, Bonanini M, et al. Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw Around Dental Implants: Implant Surgery-Triggered or Implant Presence-Triggered Osteonecrosis? *J Craniofac Surg.* 2016;27(3):697–701.
61. Borromeo GL, Tsao CE, Darby IB, Ebeling PR. A review of the clinical implications of bisphosphonates in dentistry. *Aust Dent J.* 2011;56(1):2–9.
62. Mauceri R, Coppini M, Caponio VCA, Zamparini F, Prati C, Campisi G. Endodontic therapy and Medication-related osteonecrosis of the jaw onset: a scoping review and expert opinion-based qualitative meta-synthesis. *BMC Oral Health.* 2025;25(1):1362.
63. Gallego L, Junquera L, Pelaz A, Díaz-Bobes C. Rubber dam clamp trauma during endodontic treatment: a risk factor of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw? *J Oral Maxillofac Surg Off J Am Assoc Oral Maxillofac Surg.* 2011;69(6):e93-95.
64. Kwon TG, Lee CO, Park JW, Choi SY, Rijal G, Shin HI. Osteonecrosis associated with dental implants in patients undergoing bisphosphonate treatment. *Clin Oral Implants Res.* 2014;25(5):632–40.
65. Hoefert S, Eufinger H. [Necrosis of the jaws under bisphosphonate therapy]. *Orthopade.* 2006;35(2):204, 206–9.
66. Carlson ER, Basile JD. The role of surgical resection in the management of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *J Oral Maxillofac Surg Off J Am Assoc Oral Maxillofac Surg.* 2009;67(5 Suppl):85–95.
67. Damm DD, Jones DM. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: a potential alternative to drug holidays. *Gen Dent.* 2013;61(5):33–8.
68. Aboalela AA, Farook FF, Alqahtani AS, Almousa MA, Alanazi RT, Almohammadi DS. The Effect of Antiresorptive Drug Holidays on Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cureus.* 2022;14(10):e30485.
69. Jakonyte A, Gustainyte E, Petronis Z, Hafizov A, Janovskiene A, Razukevicius D. Risk of Osteonecrosis of the Jaw in Patients Treated with Zoledronic or Alendronic Acid: A Systematic Review. *Medicina (Mex).* 2025;61(7):1159.
70. SICMF-SIPMO-2.0_web-con-cover-2020.pdf [Internet]. [cited 2025 Aug 30]. Available from: https://www.sipmo.it/wp-content/uploads/2020/08/SICMF-SIPMO-2.0_web-con-cover-2020.pdf
71. Fedele S, Porter SR, D' Aiuto F, Aljohani S, Vescovi P, Manfredi M, et al. Nonexposed variant of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: a case series. *Am J Med.* 2010;123(11):1060–4.
72. Junquera L, Gallego L. Nonexposed bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: another clinical variant? *J Oral Maxillofac Surg Off J Am Assoc Oral Maxillofac Surg.* 2008;66(7):1516–7.
73. Junquera S, Álvarez-Yagüe E, Junquera L, Ugalde R, Rúa L. Multiple myeloma and chemical maxillary osteonecrosis. Can both occur simultaneously? *J Stomatol Oral Maxillofac Surg.* 2020;121(5):523–6.
74. Carlson ER, Fleisher KE, Ruggiero SL. Metastatic cancer identified in osteonecrosis specimens of the jaws in patients receiving intravenous bisphosphonate medications. *J Oral Maxillofac Surg Off J Am Assoc Oral Maxillofac Surg.* 2013;71(12):2077–86.