

REPORTE DE CASOS / *Case Report*

OSTEONECROSIS MAXILAR RELACIONADA CON MEDICAMENTOS EN PACIENTES ONCOLÓGICOS CON METÁSTASIS ÓSEAS: RESOLUCIÓN DE DOS CASOS

Pablo Gastón Lewin*, María Soledad Monod Núñez

Clínica de Atención de Pacientes con Riesgo Médico (CLAPAR 2). Cátedra de Medicina Interna. Facultad de Odontología. Universidad de Buenos Aires. Buenos Aires, Argentina

Resumen

La osteonecrosis maxilar relacionada con medicamentos (ONMM) es una patología de características clínicas objetivas con signo-sintomatología patognomónica. El criterio clínico aceptado es la presencia de hueso necrótico expuesto y visible sobre el reborde óseo maxilar que no ha cicatrizado luego de 8 semanas, en pacientes con antecedentes de tratamiento antirresortivo. La denominación “relacionada con medicamentos” se utiliza por el creciente número de casos asociados con otros fármacos antirresortivos como denosumab y con terapias antiangiogénicas, más allá de la conocida relación con bifosfonatos.

Si bien la incidencia de ONMM en pacientes tratados por osteopatías metabólicas es muy baja, la situación se torna más compleja en pacientes oncológicos con altas dosis de antirresortivos para tratamiento de metástasis ósea. Varios informes de casos describen cuadros de ONMM en pacientes con cáncer que reciben terapias dirigidas, específicamente TKI (inhibidores de tirosina quinasa) y anticuerpos monoclonales-VEGF (anticuerpos dirigidos al factor de crecimiento del endotelio vascular).

La ONMM afecta negativamente la calidad de vida del paciente oncológico y produce

comorbilidad significativa. Resulta imperioso identificar a los pacientes en riesgo y diseñar un protocolo de atención odontológica específico para estos casos.

En este artículo se presentan dos casos de ONMM asociado con altas dosis de denosumab y administración simultánea de anticuerpos monoclonales específicos para el tratamiento del cáncer. Ambos casos sorprenden por la prematura instalación de la necrosis y su cuadro insidioso. El protocolo de tratamiento descrito permitió controlar el cuadro inicial, limitar el avance de la lesión, asegurar el control del dolor y la infección, y finalmente, la curación total de la lesión.

Palabras clave: osteonecrosis maxilar, tratamiento, cáncer, antirresortivos, metástasis ósea.

Abstract

MEDICATION-RELATED OSTEONECROSIS OF THE JAW IN ONCOLOGICAL PATIENTS WITH BONE METASTASES: RESOLUTION OF TWO CASES

Medication-related osteonecrosis of the jaws (MRONJ) is a pathology with objective clinical characteristics, with pathognomonic signs and symptoms. The accepted clinical criterion is the presence of exposed and visible necrotic bone on the maxillofacial region that has not

*E-mail: pablogastonlewin@hotmail.com



healed after 8 weeks, in patients with history of antiresorptive treatment.

The name “medication-related” is justified by the growing number of cases associated with other antiresorptive drugs such as denosumab and antiangiogenic therapies, beyond the known relationship with bisphosphonates.

Although the incidence of MRONJ in patients treated for metabolic osteopathies is very low, the situation becomes more complex in cancer patients who receive high doses of antiresorptives for the treatment of skeletal metastases. Several case reports describe the presence of MRONJ in cancer patients receiving targeted therapies, specifically TKI (tyrosine kinase inhibitors) and monoclonal antibodies-targeting VEGF (vascular endothelial growth factor).

MRONJ negatively affects the quality of life in cancer patients and produces significant comorbidity. It is imperative to identify patients at risk and design a specific dental care strategy for these cases.

In this article, we present two cases of MRONJ associated with high doses of Denosumab and simultaneous administration of specific monoclonal antibodies. Both cases are surprising due to premature onset of necrosis. The described treatment strategies made it possible to control the initial symptoms, limit the lesion progression, ensure pain and infection control, and finally, the total healing of the lesion.

Key words: jaws osteonecrosis, treatment, cancer, antiresorptives, skeletal metastases.

Introducción

La osteonecrosis maxilar relacionada con medicamentos (ONMM) es una patología de características clínicas objetivas, fácilmente reconocible y con signo-sintomatología patognomónica. El criterio clínico más aceptado es la presencia de hueso necrótico expuesto y visible sobre el reborde óseo maxilar o bajo la forma de fístula, que no ha cicatrizado luego de 8 semanas, en pacientes con antecedentes de tratamiento antirresortivo.¹

La denominación actual “relacionada con medicamentos” se utiliza debido a la creciente casuística de necrosis maxilar asociada con otros fármacos antirresortivos como denosumab y con las terapias antiangiogénicas, más allá de la conocida relación con bifosfonatos.

La ONMM afecta negativamente la calidad de vida del paciente oncológico en tratamiento por metástasis ósea y produce comorbilidad significativa. Las estrategias para el manejo de pacientes con riesgo de ONMM fueron expuestas en 2014 por un

comité especial de la Asociación Americana de Cirujanos Maxilofaciales.²

Desde la perspectiva epidemiológica, la incidencia de ONMM en pacientes tratados por osteopatías metabólicas es sumamente baja, 0,004 a 0,1%.³ La incidencia parece incrementarse levemente luego del 3.º año consecutivo de administración del fármaco. Aun así, no supera el 0,2%.⁴

Por otra parte, el riesgo de osteonecrosis en pacientes con cáncer sin antecedentes de tratamiento antirresortivo es también despreciable, 0-0,019%.^{5,6} La situación se torna más compleja en pacientes oncológicos que reciben altas dosis de antirresortivos para tratamiento de lesiones metastásicas óseas, usualmente zoledronato o denosumab, en quienes la incidencia acumulada de ONMM trepa a valores de 0,5 a 3,2% dentro de los primeros tres años,^{7,8} hasta 6,9% en períodos más largos.^{9,10}

El riesgo de ONMM en pacientes con cáncer expuestos a denosumab es comparable al riesgo con zoledronato.¹¹

Con respecto a otros fármacos oncológicos, el riesgo de ONMM en pacientes expuestos a bevacizumab es del 0,2%, pero este riesgo se multiplica cuando se lo administra junto con zoledronato (0,9%).¹² Existen varios informes que describen la presencia de ONMM en pacientes con cáncer que reciben terapias dirigidas, específicamente TKI (inhibidores de la tirosina quinasa) y anticuerpos monoclonales dirigidos-VEGF (factor de crecimiento del endotelio vascular).^{13,14}

La dosis del fármaco antirresortivo influye notoriamente en la incidencia de ONMM. La administración mensual de bifosfonatos intravenosos o denosumab para tratamiento oncológico se asocia con mayor riesgo de desarrollar la enfermedad.

Una vez establecida la osteonecrosis, las metas terapéuticas en pacientes oncológicos tienen fines paliativos: controlar el dolor, limitar la infección tisular y minimizar la progresión de la lesión. Existen informes de resultados satisfactorios en el tratamiento de la ONMM en cualquiera de sus estadios, tanto con abordaje quirúrgico como conservador.¹⁵⁻¹⁷

Caso clínico 1

Paciente de 41 años, con antecedentes de cáncer de mama intraductal infiltrante (12-2013). Tratamiento: cirugía, quimioterapia y radioterapia. En mayo de 2016 se diagnostica secundarismo óseo. Ante este cuadro, en septiembre del mismo año comienza protocolo farmacológico con denosumab 120 mg c/28 días y palbociclib 125 mg c/21 días.

En marzo de 2017, la paciente se presenta en el servicio CLAPAR 2 (Clínica de Atención Odontológica para Pacientes con Riesgo Médico), Facultad de Odontología – Universidad de Buenos Aires (UBA). En la anamnesis relata haber comenzado en febrero de 2017 con dolor agudo en región de molar y premolar inferior derecho que no cede a tratamientos odontológicos habituales. Ante evolución desfavorable y por exacerbación de la sintomatología, el profesional actuante resuelve realizar exodoncia de

las piezas afectadas. A pesar de la intervención, continúa con sintomatología dolorosa y retraso cicatrizal con presencia de hueso expuesto, circunstancias que motivaron la derivación a nuestro servicio.

En la consulta se observa cuadro inflamatorio en región maxilar inferior derecho con celulitis facial concomitante, adenopatías satélite y parestesia del nervio dentario inferior. La paciente presenta dolor, dificultad para alimentarse, decaimiento y febrícula. El examen clínico-radioológico confirma el diagnóstico de ONMM grado 2 secundario a cirugía bucal (Figura 1A, 1B, 1C). Exceptuando la lesión necrótica, no se observa patología dental y periodontal en el resto de la cavidad bucal, con índice de placa óptimo.

No se cuenta con información respecto de los niveles de 25-hidroxivitamina D al momento en que se produce la lesión. Por tal motivo no se le realizó dosaje de vitamina D durante el seguimiento del caso, circunstancia que constituye una limitación del presente trabajo.

Se inicia Fase 1 de tratamiento para ONMM: biopsia + desbridamiento quirúrgico + cultivo microbiológico: (aerobiosis: 1×10^3 UFC/ml *Klebsiella pneumoniae* + 1×10^4 UFC/ml *Enterococcus spp.* Anaerobiosis: 1×10^5 UFC/ml cultivo polimicrobiano a expensas de *Fusobacterias* y *Prevotella spp.*

Biopsia: necrosis ósea con patrón histológico de tipo pagetoide.

Se indica antibioticoterapia sistémica según antibiograma: ciprofloxacina 500 mg c/12 horas, 10 días, logrando estabilizar el cuadro clínico a los 8 días. Se considera estabilizado el cuadro agudo de ONMM cuando desaparecen la celulitis facial, el dolor y decaimiento general, aunque puede persistir la sintomatología local (Figura 1D, 1E, 1F, imagen a 30 días de iniciado el tratamiento).

Por orden médica, se suspende el esquema denosumab/palbociclib por tiempo indefinido.

Entre abril y julio de 2017, la paciente realiza esquema quimioterápico para tratamiento de la patología de base.

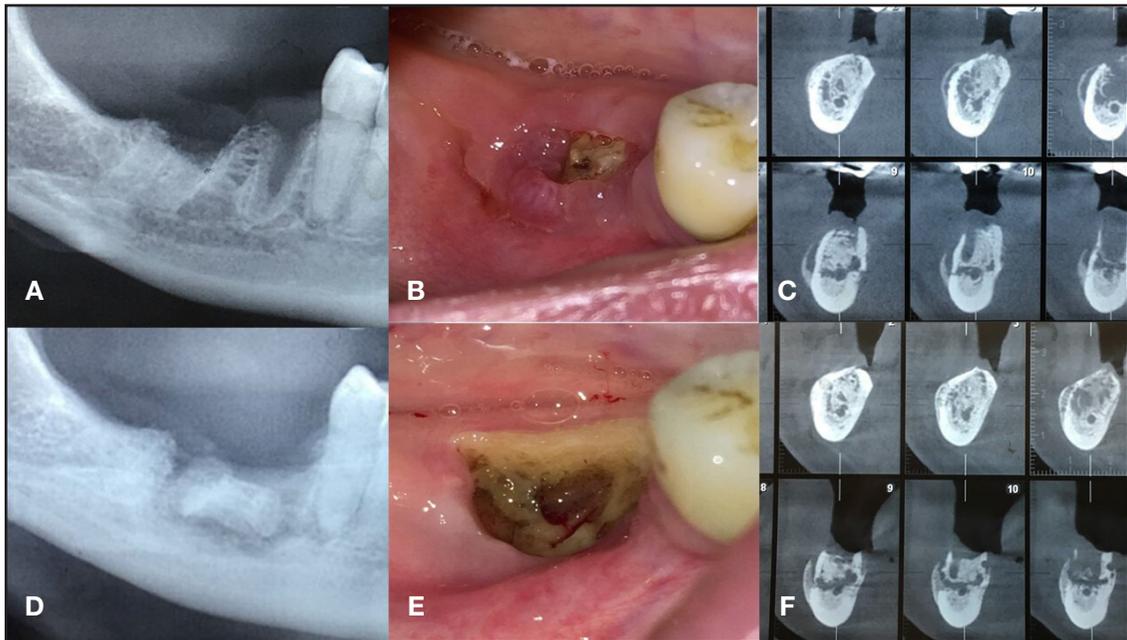


Figura 1. A. Imagen radiográfica inicial. B. Imagen clínica al momento de la consulta. C. Corte tomográfico inicial. D. Imagen radiográfica a 30 días de iniciado el tratamiento. E. Aspecto clínico posterior al desbridamiento quirúrgico. F. Corte tomográfico a 30 días.

En agosto de 2017 inicia tratamiento de Fase 2: cirugía conservadora + antisepsia local. La cirugía consiste en intervenciones mensuales conservadoras, limitadas a remover tejido necrótico y favorecer la cicatrización del tejido circundante (Figura 2A, 2B, 2C, imágenes a 8 meses de iniciado el tratamiento). La colonización del hueso expuesto es una ocurrencia común, la resección de tejido necrótico progresiva suele mejorar el aspecto clínico e incluso produce alivio sintomático.

El tratamiento Fase 2 permitió mantener controlada la lesión, mientras se continuaba la terapia oncológica. Se realizaron 12 intervenciones mensuales desde julio de 2017 hasta julio de 2018.

Para agosto de 2018, tras 17 meses de tratamiento conservador, se observa en imágenes radiológicas la presencia de secuestro óseo, con halo radiolúcido circundante. Se decide la extirpación total del tejido necrótico (Figura 2D, 2E y 2F).

En diciembre de 2018 se observa curación total de la lesión, clínica y radiológica (Figura 3A, 3B y 3C).

Caso clínico 2

Paciente de 58 años, con antecedentes de cáncer de ovario seroso papilar estadio IV con metástasis ósea (agosto de 2015). Durante 2016 realiza tratamiento oncológico: cirugía y quimioterapia. En diciembre de 2016 comienza protocolo con denosumab 120 mg c/28 días y bevacizumab 400 mg c/21 días.

En marzo de 2017 presenta dolor agudo en maxilar superior derecho región de segundo premolar. Como el tratamiento conservador no logra aliviar el dolor, el profesional actuante decide la exodoncia de la pieza afectada. Ante la presencia de cicatrización tórpida y dolor local, en mayo de 2017 la paciente es derivada al servicio CLAPAR 2.

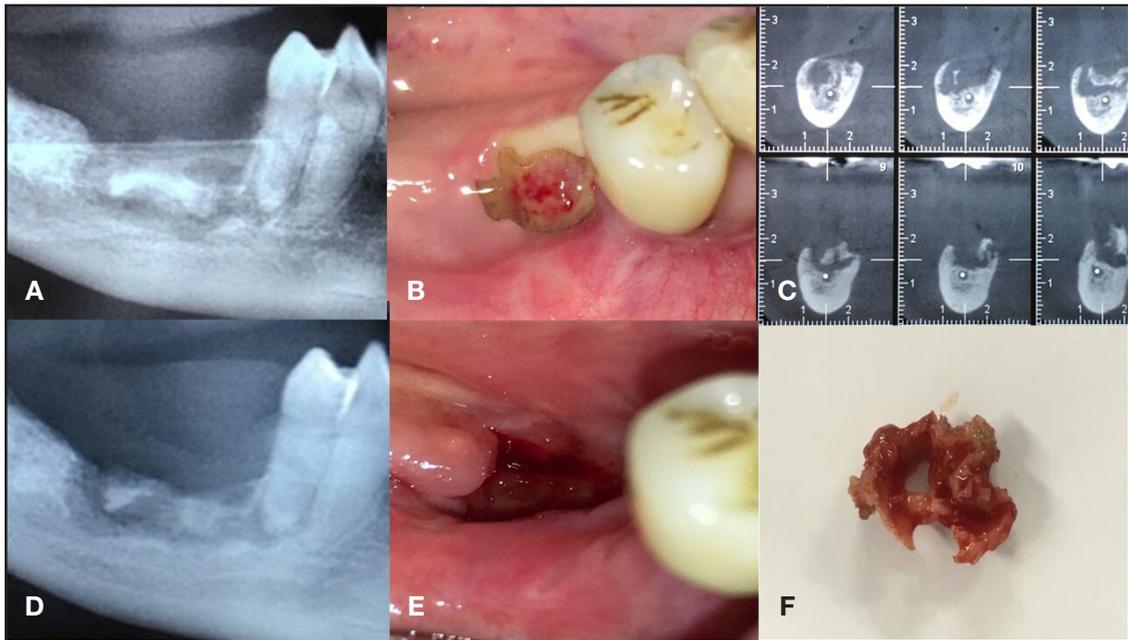


Figura 2. A, B y C. Imagen clínica y radiológica a 8 meses de tratamiento. D. Imagen radiográfica a 17 meses que evidencia secuestro óseo. E. Aspecto clínico possecuestrectomía F. Imagen del secuestro óseo.

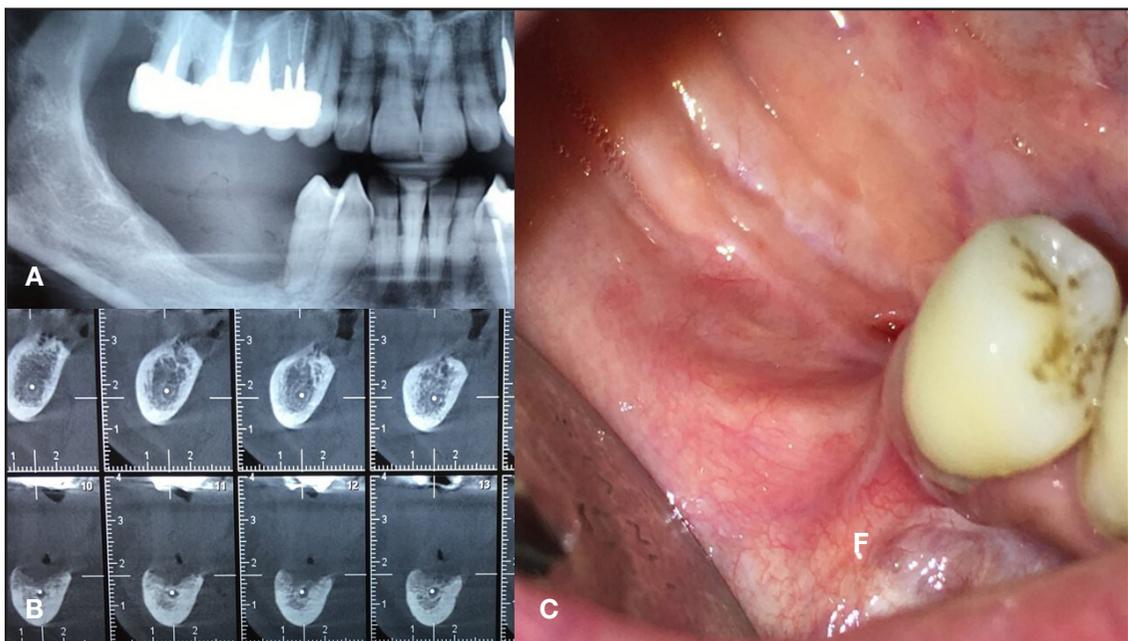


Figura 3. A, B y C. Imagen clínica y radiológica luego de la curación total de la lesión.



En la consulta se realiza examen clínico-radiológico que confirma el diagnóstico de ONMM grado 2 (Figura 4A, 4B y 4C). A excepción de la lesión necrótica, no se observa patología periodontal que se asocie con el fenómeno.

No se cuenta con información respecto de los niveles de 25-hidroxivitamina D al momento en que se produce la lesión. Por tal motivo no se le realizó dosaje durante el seguimiento, circunstancia que constituye una limitación del presente trabajo.

Se inicia la Fase 1 del tratamiento de ONMM: biopsia + desbridamiento quirúrgico + tratamiento antibiótico empírico de la infección aguda (clindamicina 300 mg c/6 horas por 7 días) y se logra estabilizar el cuadro clínico: remisión de la sintomatología y mejoría local (Figura 4D, fotografía a los 30 días). Por indicación médica se suspende denosumab por 90 días.

Biopsia: necrosis ósea con patrón histológico de tipo pagetoide.

En junio de 2017 inicia Fase 2 del

tratamiento: cirugía conservadora + antisepsia local, cada 30 días. Este tratamiento mensual permitió controlar la lesión mientras se continuaba el tratamiento oncológico, aunque se observaron reagudizaciones intermitentes durante los ciclos de quimioterapia, que se pudieron controlar con antibioticoterapia sistémica empírica (amoxicilina 875 mg/ac. clavulánico 125 mg) en esquemas habituales.

Debido a las características anatómicas de la lesión, que dificultaban la toma de muestra microbiológica, las reagudizaciones fueron controladas con antibioticoterapia empírica. Sin embargo, se sugiere realizar cultivo y antibiograma siempre que sea posible.

En julio 2018 se observa imagen tomográfica que revela secuestro óseo del tejido necrótico caracterizado por halo radiolúcido subyacente. Se decide la extirpación total de tejido necrótico (Figura 4E, 4F y 4G, imágenes a 14 meses de tratamiento). El 31-08-2018 se observa curación total de la lesión (Figura 4H).

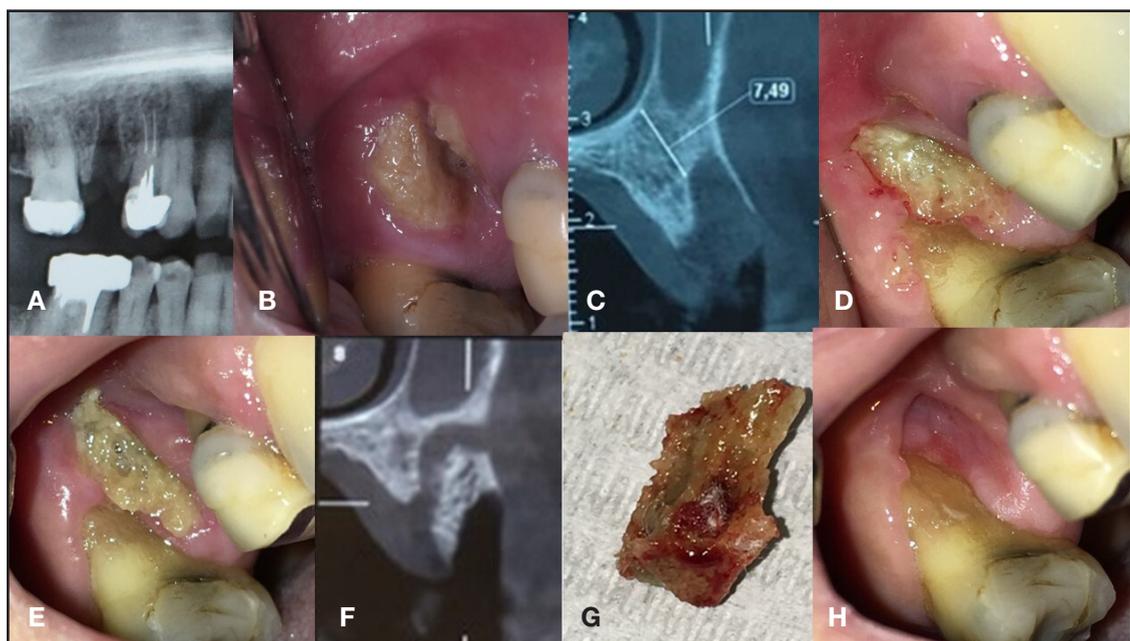


Figura 4. A, B y C. Imagen clínica y radiológica al momento de la consulta. D. Imagen clínica a 30 días. E. Aspecto clínico previo a la secuestrectomía F. Corte tomográfico que evidencia secuestro óseo. G. Imagen del secuestro. H. Imagen clínica que evidencia epitelización total.

Discusión

Hasta el día de hoy, la fisiopatología de la ONMM no ha sido totalmente esclarecida. Existe controversia respecto de los mecanismos subyacentes en su desarrollo. Las hipótesis propuestas sostienen que la localización exclusiva en los maxilares se debe a su constante remodelación sumada a una supresión excesiva de la resorción mediada por antirresortivos, inhibición de la angiogénesis, microtraumatismo constante, deficiencia de vitamina D, toxicidad de tejido blando por bifosfonato, e inflamación o infección.^{2,18}

La medicación antiangiogénica también desempeña un rol importante: en la génesis de la osteonecrosis existe una interrupción en el suministro vascular; por lo tanto, no sorprende que la inhibición de la angiogénesis sea una de las hipótesis principales en su fisiopatología.^{2,19,20}

Más allá de los factores sistémicos, existen condiciones locales implicadas en su patogénesis. Varios estudios han observado un cuadro previo de enfermedad dental o infección bacteriana.^{18,21} Aunque la exodoncia era realizada en la mayoría de los casos reportados, estos dientes comúnmente tenían enfermedad previa.^{1,2,18} En pacientes con cáncer y ONMM, la enfermedad inflamatoria dental preexistente fue un factor de riesgo en el 50% de los casos.²² Teniendo en cuenta que el tratamiento común final de la enfermedad dental es la extracción dentaria, la patología preexistente puede confundir la relación entre exodoncia y ONMM. En los casos clínicos presentados, la exodoncia fue el último recurso terapéutico ante una signo-sintomatología refractaria al tratamiento conservador. Es probable que la exodoncia no haya sido el factor causal de la osteonecrosis, sino que la extracción solo haya contribuido a exponer una necrosis ósea subyacente y preexistente.

En la osteonecrosis instalada, la inflamación e infección constituyen un componente importante en su evolución. La presencia de

bacterias produce una biopelícula compleja en el hueso expuesto;²³ por tal motivo, el tratamiento propuesto está dirigido a disminuir la colonización bacteriana en el tejido necrótico, evitando la consecuente invasión tisular. Nuestra experiencia demuestra que, en todos los casos, el desbridamiento quirúrgico y la resección de tejido necrótico expuesto, en combinación con antibioticoterapia específica y antisepsia local, suele ofrecer alivio a largo plazo limitando la infección aguda y el dolor.

En ambos casos clínicos, el oncólogo indicó la suspensión inmediata del denosumab tras la temprana instalación de la ONMM. La suspensión de la medicación antirresortiva en pacientes oncológicos ha sido tema de controversia. En la actualidad se trata más de una recomendación profesional que de una norma establecida, ya que no existe evidencia sólida que justifique la interrupción para disminuir el riesgo de osteonecrosis maxilar posquirúrgica e incluso ante lesión instalada.^{18,24}

Para el Comité Japonés de expertos en ONMM, la discontinuación del tratamiento con denosumab en pacientes con metástasis ósea progresiva resulta inadecuada considerando los riesgos que podría generar.^{18,24} Según el consenso AAOMM-SAO, la suspensión del tratamiento antirresortivo en pacientes oncológicos incrementa el riesgo de fracturas patológicas, propagación del cáncer e hipercalcemia, circunstancias que afectan seriamente el pronóstico y la calidad de vida del paciente.²⁵ Este aspecto es especialmente importante para nosotros, ya que en los casos clínicos presentados la necrosis maxilar pudo ser controlada y estabilizada rápidamente.

Cabe destacar la importancia que revisiten la evaluación dental y las medidas preventivas antes de iniciar el tratamiento antirresortivo;^{25,26} sin embargo, es difícil predecir las complicaciones bucodentales que pueden surgir en el futuro, especialmente aquellas de etiología traumática.



El protocolo de atención odontológica del paciente con altas dosis de antirresortivos debe priorizar el control de la infección aguda y crónica.²⁷ La identificación de sitios potenciales de desarrollar focos intraóseos permite prevenir futuras secuelas que podrían exacerbarse con la terapia oncológica.²⁸ No obstante, los cuadros de ONMM pueden presentarse en el transcurso del tratamiento médico. En estos casos, el abordaje odontológico debe enfocarse en limitar el avance de la lesión, controlar la inflamación y la sobreinfección

bacteriana, atenuar la signo-sintomatología del cuadro para mejorar la calidad de vida del enfermo, y, como objetivo final, lograr la curación total de la lesión como en los casos aquí presentados.¹⁸

Conflicto de intereses: los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Recibido: abril 2021
Aceptado: enero 2022

Referencias

1. Ruggiero SL, Dodson TB, Assael LA, et al. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws-2009 update. *J Oral Maxillofac Surg* 2009;67(Suppl 5):2-12.
2. Ruggiero SL, Dodson TB, Fantasia J, et al. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons Position Paper on Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw-2014 Update. *J Oral Maxillofac Surg* 2014;72(10):1938-56.
3. Malden N, Lopes V. An epidemiological study of alendronate related osteonecrosis of the jaws. A case series from the south-east of Scotland with attention given to case definition and prevalence. *J Bone Miner Metab* 2012;30(2):171-82.
4. Lo JC, O’Ryan FS, Gordon NP, et al. Prevalence of osteonecrosis of the jaw in patients with oral bisphosphonate exposure. *J Oral Maxillofac Surg* 2010;68(2):243-53.
5. Qi WX, Tang LN, He AN, et al. Risk of osteonecrosis of the jaw in cancer patients receiving denosumab: A meta-analysis of seven randomized controlled trials. *Int J Clin Oncol* 2014;19(2):403-10.
6. Coleman R, Woodward E, Brown J, et al. Safety of zoledronic acid and incidence of osteonecrosis of the jaw (ONJ) during adjuvant therapy in a randomised phase III trial (AZURE: BIG 01-04) for women with stage II/III breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2011;127(2):429-38.
7. Fizazi K, Carducci M, Smith M, et al. Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: A randomised, double blind study. *Lancet* 2011;377(9768):813-22.
8. Limones A, Sáez-Alcaide LM, Díaz-Parreño SA, Helm A, Bornstein MM, Molinero-Mourelle P. Medication-related osteonecrosis of the jaws (MRONJ) in cancer patients treated with denosumab vs. zoledronic acid: A systematic review and meta-analysis. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2020;25(3):e326-e336.
9. Stopeck AT, Fizazi K, Body J-J, et al. Safety of long-term denosumab therapy: results from the open label extension phase of two phase 3 studies in patients with metastatic breast and prostate cancer. *Support Care Cancer* 2016;24(1):447-55.

10. Stopeck AT, Fizazi K, Body J-J, et al. Erratum to: Safety of long-term denosumab therapy: results from the open label extension phase of two phase 3 studies in patients with metastatic breast and prostate cancer. *Support Care Cancer* 2016;24:457-8.
11. Stopeck AT, Lipton A, Body JJ, et al. Denosumab compared with zoledronic acid for the treatment of bone metastases in patients with advanced breast cancer: a randomized, double-blind study. *J Clin Oncol* 2010;28(35):5132-9.
12. Guarneri V, Miles D, Robert N, et al. Bevacizumab and osteonecrosis of the jaw: Incidence and association with bisphosphonate therapy in three large prospective trials in advanced breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2010;122(1):181-8.
13. Koch FP, Walter C, Hansen T, Jäger E, Wagner W. Osteonecrosis of the jaw related to sunitinib. *J Oral Maxillofac Surg* 2011;15(1):63-6.
14. Nicolatou-Galitis O, Migkou M, Psyri A, et al. Gingival bleeding and jaw bone necrosis in patients with metastatic renal cell carcinoma receiving sunitinib: Report of 2 cases with clinical implications. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2012;113(2):234-8.
15. Otto S, Pautke C, Van den Wyngaert T, Niepel D, Schiødt M. Medication-related osteonecrosis of the jaw: Prevention, diagnosis and management in patients with cancer and bone metastases. *Cancer Treat Rev* 2018;69:177-87.
16. Fleisher KE, Kontio R, Otto S. Antiresorptive drug-related osteonecrosis of the jaw (ARONJ) – a guide to research. Davos Platz (Switzerland): AO Foundation; 2016. Available at: < <http://www.maaszt.hu/images/pdf/ARONJ2016.pdf> > [last accessed 11 June 2018].
17. Jabbour Z, El-Hakim M, Mesbah-Ardakani P, Henderson JE, Albuquerque R. The outcomes of conservative and surgical treatment of stage 2 bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: a case series. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2012;41: 1404-9.
18. Japanese Allied Committee on Osteonecrosis of the Jaw, Yoneda T, Hagino H, Sugimoto T, et al. Antiresorptive agent-related osteonecrosis of the jaw: Position Paper 2017 of the Japanese Allied Committee on Osteonecrosis of the Jaw. *J Bone Miner Metab* 2017;35(1):6-19. Erratum in: *J Bone Miner Metab*. 2017 Jan;35(1):20.
19. Misso G, Porru M, Stoppacciaro A, et al. Evaluation of the in vitro and in vivo antiangiogenic effects of denosumab and zoledronic acid. *Cancer Biol Ther* 2012;13(14):1491-500.
20. Gao SY, Zheng GS, Wang L, et al. Zoledronate suppressed angiogenesis and osteogenesis by inhibiting osteoclasts formation and secretion of PDGF-BB. *PLoS One* 2017;12(6):e0179248.
21. Ripamonti CI, Maniezzo M, Campa T, et al. Decreased occurrence of osteonecrosis of the jaw after implementation of dental preventive measures in solid tumour patients with bone metastases treated with bisphosphonates. The experience of the National Cancer Institute of Milan. *Ann Oncol* 2009;20(1):137-45.
22. Yamazaki T, Yamori M, Ishizaki T, 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;41:1397-403.
23. Hansen T, Kunkel M, Weber A, Kirkpatrick CJ. Osteonecrosis of the jaws in patients treated with bisphosphonates—Histomorphologic analysis in comparison with infected osteoradionecrosis. *J Oral Pathol Med* 2006;35:155-60.
24. Hasegawa T, Ueda N, Yamada SI, et al.; Japanese Study Group of Co-operative Dentistry with Medicine (JCDM). Denosumab-related osteonecrosis of the jaw after tooth extraction and the effects of a short drug holiday in cancer patients: a multicenter retrospective study. *Osteoporos Int* 2021;32(11):2323-33.



25. Guelman R, Larroudé MS, Mansur JL, et al. Osteonecrosis de los maxilares asociada a medicamentos (ONMM): guía redactada por expertos invitados por la Asociación Argentina de Osteología y Metabolismo Mineral y por la Sociedad Argentina de Osteoporosis. *Actual Osteol* 2020;16(3):232-52.
 26. Bonacina R, Mariani U, Villa F, Villa A. Preventive strategies and clinical implications for bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: A review of 282 patients. *J Can Dent Assoc* 2011;77:b147.
 27. Khan AA, Morrison A, Hanley DA, et al. Diagnosis and management of osteonecrosis of the jaw: a systematic review and international consensus. *J Bone Miner Res* 2015;30(1):3-23.
 28. 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.
-