

# Osteonecrosis Maxilar Asociada con Altas Dosis de Antirresortivos en Paciente Oncológico Adulto Mayor. Resolución Interdisciplinaria de Caso Clínico

## Osteonecrosis of the Jaw Associated with High Doses of Antiresorptives in an Elderly Cancer Patient. Interdisciplinary Clinical Case Resolution

Recibido: 03/04/2023

Aceptado: 22/05/2023

Lewin PG<sup>1</sup>, Lista S<sup>2</sup>, Aredes JE<sup>2</sup>

- 1 **Universidad de Buenos Aires. Facultad de Odontología. Clínica de Atención de Pacientes con Riesgo Médico (CLAPAR 2). Cátedra de Medicina Interna. Buenos Aires, Argentina.**
- 2 **Universidad de Buenos Aires. Facultad de Odontología. Cátedra Odontología Integral del Adulto Mayor y Clínica de Prótesis Removible. 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 kinasa) 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 los pacientes en riesgo y diseñar un protocolo de atención odontológica específico para estos casos. En este artículo, se presenta un caso de ONMM asociado con altas dosis de Denosumab y administración simultánea de anticuerpos monoclonales específicos. El caso sorprende por la magnitud 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 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 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 a case of MRONJ associated with high doses of Denosumab and simultaneous administration of specific monoclonal antibodies. The case is surprising due to magnitude of the 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.

**Keywords:** 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 ocho semanas, en pacientes con antecedentes de tratamiento antirresortivo (Ruggiero et al, 2022).

La denominación *relacionada con medicamentos* se utiliza debido a la creciente casuística de necrosis maxilar asociada con otros fármacos antirresortivos como denosumab y con la terapia antiangiogénica, 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 2009 y actualizadas en 2014 y 2022 por un comité especial de la Asociación Americana de Cirujanos Maxilofaciales (Ruggiero et al, 2022).

Desde la perspectiva epidemiológica, la incidencia de ONMM en pacientes tratados por osteopatías metabólicas es sumamente baja, 0.004 a 0.1% (Malden y

Lopes, 2012), aunque parece incrementarse levemente luego del 3er año consecutivo de administración de la droga. Aun así, no supera el 0.2% (Lo et al, 2010). Por otra parte, el riesgo de osteonecrosis en pacientes con cáncer sin antecedentes de tratamiento antirresortivo es también despreciable, 0-0,019% (Qi et al., 2014, Coleman et al., 2011). La situación se torna más compleja en pacientes oncológicos que reciben altas dosis de drogas antirresortivas para tratamiento de lesiones metastásicas óseas, usualmente zoledronato o denosumab, donde la incidencia acumulada de ONMM trepa a valores de 0.5 a 3.2% dentro de los primeros tres años (Fizazi et al., 2011, Limones et al., 2020), hasta 6.9% en períodos más largos (Stopeck et al., 2016a; 2016b)

El riesgo de ONMM en pacientes con cáncer expuestos a denosumab es comparable al riesgo con zoledronato (Stopeck et al, 2010).

Con respecto a otras drogas oncológicas, 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%) (Guarneri et al, 2010). Existen varios informes que describen la presencia de ONMM en pacientes con cáncer que reciben terapias dirigidas, específicamente TKI (inhibidores de la tirosina kinasa) y anticuerpos monoclonales dirigidos-VEGF (factor de crecimiento del endotelio vascular) (Koch et al., 2011, Nicolatou-Galitis et al., 2012).

La dosis del fármaco antirresortivo influye notoriamente en la incidencia de ONMM. La administración mensual de bifosfonatos IV o denosumab para tratamiento oncológico se asocia con mayor riesgo de desarrollar la enfermedad (Ruggiero et al., 2022).

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 (Otto et al., 2018, Fleisher et al., 2016, Jabbour et al., 2012).

## CASO CLÍNICO

En febrero de 2021, se presenta a la consulta en CLAPAR2 – FOUBA una paciente de 71 años con antecedente de cáncer de mama intraductal infiltrante diagnosticado en 2002. Tratamiento: cirugía conservadora, radioterapia y quimioterapia. En marzo de 2015 se diagnostica secundarismo óseo con hallazgo de lesiones osteolíticas en hueso sacro y vértebras lumbares. En dicho contexto, en enero 2016 inicia protocolo farmacológico antirresortivo con Zoledronato 4 mg (IV) cada 28 días hasta julio de 2018, rotando a Denosumab 120 mg (IV) mensual hasta diciembre de 2020, momento en que se suspende el tratamiento antirresortivo ante el hallazgo de lesión en maxilar superior; manteniendo el esquema de tratamiento de base con Palbociclib 125 mg/Letrozol 2.5 mg.

El Palbociclib funciona bloqueando las proteínas quinasas dependientes de ciclina 4 y 6 (CDK4/6), que regulan el crecimiento y la división celular. El bloqueo de esas proteínas se utiliza para frenar el crecimiento de las células cancerígenas y retrasar la progresión del tumor. El Palbociclib es utilizado para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama positivos para el receptor hormonal y que se han extendido más allá del tumor original y/o a otros órganos. Se suele administrar junto a inhibidores de la aromatasa (Letrozol en este caso), que se usan como tratamiento hormonal contra el cáncer, debido a que reducen los niveles de estrógeno circulantes en mujeres post menopáusicas.

Existe evidencia científica reciente que observa una asociación positiva entre los antirresortivos y los inhibidores CDK4/6 en el desarrollo de ONMM. (Marianò et al. 2020).

Al examen clínico odontológico se observa lesión sobre el reborde desdentado de la región posterior derecha del maxilar superior que no cicatriza espontáneamente. En la consulta se observa ausencia de solución de continuidad en mucosa del reborde alveolar (30 x 15 mm aprox.) que deja expuesto tejido óseo necrótico subyacente. El cuadro estaba acompañado por dolor, inflamación reactiva de la mucosa circundante, supuración y adenopatías satélite. El examen clínico y radiológico confirma el diagnóstico de ONMM grado 3 en reborde alveolar superior derecho con compromiso sinusal (Figura 1).

A pesar de que la radiografía panorámica presenta aspecto normal a nivel del reborde óseo, la hiper captación del centellograma en la región afectada confirma la presencia de actividad patológica en el tejido óseo (Figura 2).

En marzo 2021, se inicia Fase 1 de tratamiento para ONMM en paciente oncológico (Lewin y Monod Núñez, 2021): Biopsia + desbridamiento quirúrgico + cultivo microbiológico.

Biopsia: Necrosis ósea con patrón histológico tipo Pagetoide.

Cultivo: Aislamiento en anaerobiosis,  $1 \times 10^5$  UFC/ml cultivo polimicrobiano a expensas de Fusobacterias

y *Prevotella* spp. En aerobiosis:  $1 \times 10^4$  UFC/ml de *Enterococcus* spp.

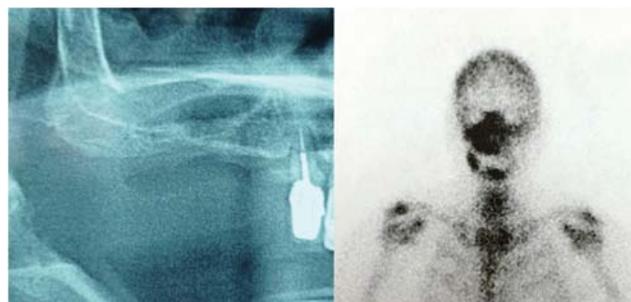
Se indica antibioticoterapia sistémica según antibiograma, logrando estabilizar cuadro clínico.

En marzo 2021 inicia tratamiento de Fase 2 (Lewin y Monod Núñez, 2021): cirugía conservadora + antisepsia local. La cirugía consiste en intervenciones conservadoras progresivas (cada 30 días) limitadas a remover tejido necrótico y favorecer la cicatrización del tejido circundante. Aunque el hueso local y la infección de tejidos blandos no se consideran la etiología principal de este proceso, 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. En paralelo al tratamiento de la necrosis, se deriva a la paciente a la Cátedra de Odontología Integral del Adulto Mayor – FOUBA para realizar prótesis removible personalizada anatómicamente para no injuriar la lesión de base a la vez que sirve de vehículo para alojar medicación local analgésica y antiséptica (Figuras 3 y 4).

En este caso en particular, la resección progresiva de tejido óseo necrótico dejó expuesta una membrana sinusal reactiva e hipertrófica que selló una potencial comunicación buco-sinusal, a la vez que se fue transformando lentamente en una pseudo-mucosa bucal. Dado que la membrana sinusal se encontraba engrosada, y el complejo osteomeatal permeable, la exposición de la misma producto de la toilette quirúrgica no representó una complicación en el proceso de cicatrización. Su respuesta hipertrófica evitó una ruptura o dehiscencia a la vez que actuó como una verdadera barrera anatómica. En el curso evolutivo del tratamiento, el epitelio sinusal expuesto sufrió una metaplasia que ayudó a separar la cavidad bucal del seno maxilar consiguiendo de esta manera una cicatrización exitosa. El uso de una prótesis removible correctamente adaptada permite en estos casos preservar la zona de trauma por contacto con el alimento, vehiculiza la medicación y preserva la membrana sinusal en contacto con la mucosa oral.



**FIGURA 1. A-** Imagen clínica al inicio del tratamiento. **B-** Corte tomográfico que evidencia el compromiso sinusal derecho.



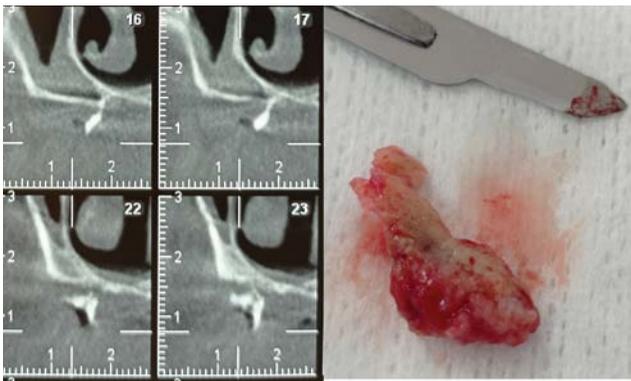
**FIGURA 2. A-** Radiografía panorámica. **B-** Centellograma óseo con hiper captación en región maxilar superior derecho.



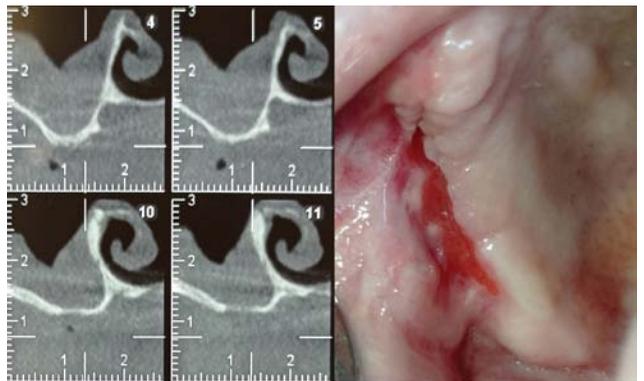
**FIGURA 3. A-** Una vez estabilizado el cuadro agudo, se inicia Fase 2 del tratamiento: cirugía conservadora + antisepsia local. **B-** Prótesis adaptada que permite mantener la estética y función sin injuriar los tejidos, a la vez que sirve de vehículo para alojar medicación local antiséptica.



**FIGURA 4.** La cirugía conservadora consiste en intervenciones progresivas (cada 30 días) limitadas a remover tejido necrótico y favorecer la cicatrización del tejido circundante.



**FIGURA 5. A-** Corte tomográfico que evidencia secuestro óseo del tejido necrótico. **B-** Extirpación del secuestro óseo.



**FIGURA 6. A-** Imagen tomográfica que evidencia la extirpación total del tejido necrótico. **B-** Curación total de la lesión. La superficie expuesta de mucosa sinusal se reduce a una ligera banda de tejido no queratinizado.

El tratamiento Fase 2 permitió mantener controlada la lesión, mientras se continuaba la terapia oncológica. No obstante, se observaron algunos episodios de reagudización del cuadro que pudieron controlarse con antibioticoterapia empírica y maniobras de antisepsia local.

En abril de 2022, se observa en cortes tomográficos presencia de secuestro óseo del tejido necrótico, con halo radiolúcido circundante. En junio 2022 se decide la extirpación total del hueso necrótico (Figura 5).

En septiembre de 2022 se observa curación total de la lesión, clínica y radiológica. La superficie expuesta de mucosa sinusal se reduce a una ligera banda de tejido no queratinizado. El paciente es considerado de alta clínica y se programan controles semestrales (Figura 6).

## DISCUSIÓN

Hasta el día de hoy, la fisiopatología de la ONMM no ha sido totalmente esclarecida. Existe controversia respecto a 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 antirresorptivos, inhibición de la angiogénesis, microtrauma constante, deficiencia de vitamina D, toxicidad de tejido blando por bifosfonato, e inflamación o infección (Ruggiero et al., 2022, Japanese Allied Committee on Osteonecrosis of the Jaw et al., 2017).

La medicación antiangiogénica también juega 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 (Misso et al., 2012, Gao et al., 2017).

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 (Japanese Allied Committee on Osteonecrosis of the Jaw et al., 2017, Ripamonti et al., 2009). Aunque se realiza exodoncia en la mayoría de los casos reportados, estos dientes comúnmente tienen enfermedad previa (Ruggiero et al., 2022, Japanese Allied Committee on Osteonecrosis of the Jaw et al., 2017). En un estudio en pacientes con cáncer y ONMM, la enfermedad inflamatoria dental preexistente fue un factor de riesgo en el 50% de los casos (Yamazaki et al., 2012). Teniendo en cuenta que el tratamiento común final de la enfermedad dental es la exodoncia, la patología preexistente puede confundir la relación entre ésta última y la ONMM. Sin embargo, en el caso clínico presentado no hay evidencia de cirugía dental previa. La lesión se produjo espontáneamente sobre un reborde inicialmente sano; este hecho pone en evidencia que la relación entre la cirugía bucal y el desarrollo de osteonecrosis en pacientes con tratamiento antirresortivo no es lineal. Al respecto, existe evidencia científica sobre casos de ONMM espontánea en zonas de alta compresión de prótesis removibles mal adaptadas. (Khan et al., 2015)

Con 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 (Hansen et al., 2006), 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, suelen ofrecer alivio a largo plazo limitando la infección aguda y el dolor.

En este caso clínico, el oncólogo indicó la suspensión inmediata del Denosumab tras la aparición de la ONMM. La suspensión de la medicación antirresortiva en pacientes oncológicos es controversial. En la actualidad, se trata más de una recomendación profesional que una norma establecida ya que no existe evidencia sólida que justifique la interrupción para disminuir el riesgo de osteonecrosis postcirugía e incluso ante lesión instalada (Hasegawa et al., 2021). Al respecto, 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 (Japanese Allied Committee on Osteonecrosis of the Jaw et al., 2017). 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 (Guelman et al., 2020). Este aspecto es especialmente importante para nosotros, ya que en el caso clínico presentado la necrosis maxilar pudo ser controlada y estabilizada rápidamente.

Cabe destacar la importancia que reviste la evaluación dental y las medidas preventivas antes de iniciar el tratamiento antirresortivo, sin embargo, es difícil predecir complicaciones bucodentales que puedan surgir a futuro, como en este caso, donde la lesión se produjo en un terreno desdentado por aparente trauma protético.

El protocolo de atención odontológica del paciente con altas dosis de antirresortivos debe priorizar el control de la infección aguda y crónica (Khan et al., 2015). La identificación de sitios potenciales de desarrollar focos intraóseos permite prevenir futuras secuelas que podrían exacerbarse con la terapia oncológica (Boquete-Castro et al., 2016). 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 el caso aquí presentado (Japanese Allied Committee on Osteonecrosis of the Jaw et al., 2017). El uso de la prótesis removable correctamente adaptada, de forma tal que se eviten las lesiones mucosas, no está contraindicado, siempre y cuando estén bien ajustadas y puedan controlarse correctamente (Romo Ormazabal et al., 2013).

## CONCLUSIÓN

El tratamiento de la ONMM en el paciente oncológico adulto mayor requiere un abordaje interdisciplinario del equipo de salud. El trabajo sinérgico entre el oncólogo y/o gerontólogo junto al odontólogo es de vital importancia para prevenir, diagnosticar y tratar esta compleja enfermedad. Una vez instalada la osteonecrosis, se requiere un accionar mancomunado de las diversas especialidades odontológicas (histopatología, microbiología, cirugía maxilofacial, prostodoncia, riesgo médico) sólo posible dentro de un marco hospitalario. De este modo es posible arribar a un diagnóstico precoz y preciso que permita instaurar la terapéutica más adecuada para cada situación clínica.

## REFERENCIAS

Boquete-Castro, A., Gómez-Moreno, G., Calvo-Guirado, J. L., Aguilar-Salvatierra, A. y Delgado-Ruiz, R. A. (2016). Denosumab and osteonecrosis of the jaw. A systematic analysis of events reported in clinical trials. *Clinical Oral Implants Research*, 27(3), 367–375. <https://doi.org/10.1111/clr.12556>

- Coleman, R., Woodward, E., Brown, J., Cameron, D., Bell, R., Dodwell, D., Keane, M., Gil, M., Davies, C., Burkinshaw, R., Houston, S. J., Grieve, R. J., Barrett-Lee, P. J. y Thorpe, H. (2011). 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 Research and Treatment*, 127(2), 429–438. <https://doi.org/10.1007/s10549-011-1429-y>
- Fizazi, K., Carducci, M., Smith, M., Damião, R., Brown, J., Karsh, L., Milecki, P., Shore, N., Rader, M., Wang, H., Jiang, Q., Tadros, S., Dansey, R. y Goessl, C. (2011). Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: a randomised, double-blind study. *Lancet (London, England)*, 377(9768), 813–822. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)62344-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)62344-6)
- Fleisher KE, Kontio R y Otto S. (2016). Antiresorptive drug-related osteonecrosis of the jaw (ARONJ) – a guide to research. AO Foundation.
- Gao, S. Y., Zheng, G. S., Wang, L., Liang, Y. J., Zhang, S. E., Lao, X. M., Li, K. y Liao, G. Q. (2017). Zoledronate suppressed angiogenesis and osteogenesis by inhibiting osteoclasts formation and secretion of PDGF-BB. *PloS One*, 12(6), e0179248. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0179248>
- Guarneri, V., Miles, D., Robert, N., Diéras, V., Glaspy, J., Smith, I., Thomssen, C., Biganzoli, L., Taran, T. y Conte, P. (2010). Bevacizumab and osteonecrosis of the jaw: incidence and association with bisphosphonate therapy in three large prospective trials in advanced breast cancer. *Breast Cancer Research and Treatment*, 122(1), 181–188. <https://doi.org/10.1007/s10549-010-0866-3>
- Guelman, R., Larroudé, M. S., Mansur, J. L., Sánchez, A., Vega, E., Zanchetta, M. B., Picardo, S. N., Rodríguez Genta, S. A. y Rey, E. (2020). 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. *Actualizaciones en Osteología*, 16(3), 232–252. [https://osteologia.org.ar/files/pdf/rid66\\_7-guelman.pdf](https://osteologia.org.ar/files/pdf/rid66_7-guelman.pdf)
- Hansen, T., Kunkel, M., Weber, A. y James Kirkpatrick, C. (2006). Osteonecrosis of the jaws in patients treated with bisphosphonates - histomorphologic analysis in comparison with infected osteoradionecrosis. *Journal of Oral Pathology & Medicine*, 35(3), 155–160. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0714.2006.00391.x>
- Hasegawa, T., Ueda, N., Yamada, S. I., Kato, S., Iwata, E., Hayashida, S., Kojima, Y., Shinohara, M., Tojo, I., Nakahara, H., Yamaguchi, T., Kirita, T., Kurita, H., Shibuya, Y., Soutome, S., Akashi, M. y Japanese Study Group of Co-operative Dentistry with Medicine (JC DM) (2021). Denosumab-related osteonecrosis of the jaw after tooth extraction and the effects of a short drug holiday in cancer patients: a multicenter retrospective study. *Osteoporosis International*, 32(11), 2323–2333. <https://doi.org/10.1007/s00198-021-05995-3>
- Jabbour, Z., El-Hakim, M., Mesbah-Ardakani, P., Henderson, J. E. y Albuquerque, R., Jr. (2012). The outcomes of conservative and surgical treatment of stage 2 bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: a case series. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 41(11), 1404–1409. <https://doi.org/10.1016/j.ijom.2012.05.012>
- Japanese Allied Committee on Osteonecrosis of the Jaw, Yoneda, T., Hagino, H., Sugimoto, T., Ohta, H., Takahashi, S., Soen, S., Taguchi, A., Nagata, T., Urade, M., Shibahara, T. y Toyosawa, S. (2017). Antiresorptive agent-related osteonecrosis of the jaw: position paper 2017 of the Japanese Allied Committee on Osteonecrosis of the Jaw. *Journal of Bone and Mineral Metabolism*, 35(1), 6–19. <https://doi.org/10.1007/s00774-016-0810-7>
- Khan, A. A., Morrison, A., Hanley, D. A., Felsenberg, D., McCauley, L. K., O’Ryan, F., Reid, I. R., Ruggiero, S. L., Taguchi, A., Tetradis, S., Watts, N. B., Brandi, M. L., Peters, E., Guise, T., Eastell, R., Cheung, A. M., Morin, S. N., Masri, B., Cooper, C., Morgan, S. L., ... International Task Force on Osteonecrosis of the Jaw (2015). Diagnosis and management of osteonecrosis of the jaw: a systematic review and international consensus. *Journal of Bone and Mineral Research*, 30(1), 3–23. <https://doi.org/10.1002/jbmr.2405>
- Koch, F. P., Walter, C., Hansen, T., Jäger, E. y Wagner, W. (2011). Osteonecrosis of the jaw related to sunitinib. *Oral and Maxillofacial Surgery*, 15(1), 63–66. <https://doi.org/10.1007/s10006-010-0224-y>
- Lewin, P. G. y Monod Núñez, M. S. (2022). Osteonecrosis maxilar relacionada con medicamentos en pacientes oncológicos con metástasis óseas: resolución de dos casos. *Actualizaciones en Osteología*, 17(3), 95–104. <https://ojs.osteologia.org.ar/ojs33010/index.php/osteologia/article/view/9>
- Limones, A., Sáez-Alcaide, L. M., Díaz-Parreño, S. A., Helm, A., Bornstein, M. M. y Molinero-Mourelle, P. (2020). Medication-related osteonecrosis of the jaws (MRONJ) in cancer patients treated with denosumab VS. zoledronic acid: A systematic review and meta-analysis. *Medicina Oral, Patología Oral y Cirugía Bucal*, 25(3), e326–e336. <https://doi.org/10.4317/medoral.23324>

- Lo, J. C., O’Ryan, F. S., Gordon, N. P., Yang, J., Hui, R. L., Martin, D., Hutchinson, M., Lathon, P. V., Sanchez, G., Silver, P., Chandra, M., McCloskey, C. A., Staffa, J. A., Willy, M., Selby, J. V., Go, A. S. y Predicting Risk of Osteonecrosis of the Jaw with Oral Bisphosphonate Exposure (PROBE) Investigators (2010). Prevalence of osteonecrosis of the jaw in patients with oral bisphosphonate exposure. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 68(2), 243–253. <https://doi.org/10.1016/j.joms.2009.03.050>
- Malden, N. y Lopes, V. (2012). 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. *Journal of Bone and Mineral Metabolism*, 30(2), 171–182. <https://doi.org/10.1007/s00774-011-0299-z>
- Marcianò, A., Guzzo, G. M., Peditto, M., Picone, A. y Oteri, G. (2020). Medication-related osteonecrosis of the jaws and CDK4/6 inhibitors: a recent association. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 17(24), 9509. <https://doi.org/10.3390/ijerph17249509>
- Misso, G., Porru, M., Stoppacciaro, A., Castellano, M., De Cicco, F., Leonetti, C., Santini, D. y Caraglia, M. (2012). Evaluation of the in vitro and in vivo antiangiogenic effects of denosumab and zoledronic acid. *Cancer Biology & Therapy*, 13(14), 1491–1500. <https://doi.org/10.4161/cbt.22274>
- Nicolatou-Galitis, O., Migkou, M., Psyrri, A., Bamias, A., Pectasides, D., Economopoulos, T., Raber-Durlacher, J. E., Dimitriadis, G. y Dimopoulos, M. A. (2012). Gingival bleeding and jaw bone necrosis in patients with metastatic renal cell carcinoma receiving sunitinib: report of 2 cases with clinical implications. *Oral surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology*, 113(2), 234–238. <https://doi.org/10.1016/j.tripleo.2011.08.024>
- Otto, S., Pautke, C., Van den Wyngaert, T., Niepel, D. y Schjødt, M. (2018). Medication-related osteonecrosis of the jaw: Prevention, diagnosis and management in patients with cancer and bone metastases. *Cancer Treatment Reviews*, 69, 177–187. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2018.06.007>
- Qi, W. X., Tang, L. N., He, A. N., Yao, Y. y Shen, Z. (2014). Risk of osteonecrosis of the jaw in cancer patients receiving denosumab: a meta-analysis of seven randomized controlled trials. *International journal of clinical oncology*, 19(2), 403–410. <https://doi.org/10.1007/s10147-013-0561-6>
- Ripamonti, C. I., Maniezzo, M., Campa, T., Fagnoni, E., Brunelli, C., Saibene, G., Bareggi, C., Ascani, L. y Cislighi, E. (2009). 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. *Annals of Oncology*, 20(1), 137–145. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdn526>
- Romo Ormazabal, F., Díaz, W., Schulz Rosales, R. y Torres-Quintana, M. A. (2013). *Tópicos de odontología integral*. Universidad de Chile, Facultad de Odontología. <https://doi.org/10.34720/33at-0852>
- Ruggiero, S. L., Dodson, T. B., Aghaloo, T., Carlson, E. R., Ward, B. B. y Kademani, D. (2022). American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons’ position paper on medication-related osteonecrosis of the jaws-2022 update. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 80(5), 920–943. <https://doi.org/10.1016/j.joms.2022.02.008>
- Stopeck, A. T., Fizazi, K., Body, J. J., Brown, J. E., Carducci, M., Diel, I., Fujiwara, Y., Martín, M., Paterson, A., Tonkin, K., Shore, N., Sieber, P., Kueppers, F., Karsh, L., Yardley, D., Wang, H., Maniar, T., Arellano, J. y Braun, A. (2016a). 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. *Supportive Care in Cancer*, 24(1), 457–458. <https://doi.org/10.1007/s00520-015-2985-1>
- Stopeck, A. T., Fizazi, K., Body, J. J., Brown, J. E., Carducci, M., Diel, I., Fujiwara, Y., Martín, M., Paterson, A., Tonkin, K., Shore, N., Sieber, P., Kueppers, F., Karsh, L., Yardley, D., Wang, H., Maniar, T., Arellano, J. y Braun, A. (2016b). 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. *Supportive Care in Cancer*, 24(1), 447–455. <https://doi.org/10.1007/s00520-015-2904-5>
- Stopeck, A. T., Lipton, A., Body, J. J., Steger, G. G., Tonkin, K., de Boer, R. H., Lichinitser, M., Fujiwara, Y., Yardley, D. A., Viniegra, M., Fan, M., Jiang, Q., Dansey, R., Jun, S. y Braun, A. (2010). Denosumab compared with zoledronic acid for the treatment of bone metastases in patients with advanced breast cancer: a randomized, double-blind study. *Journal of Clinical Oncology*, 28(35), 5132–5139. <https://doi.org/10.1200/JCO.2010.29.7101>

Yamazaki, T., Yamori, M., Ishizaki, T., Asai, K., Goto, K., Takahashi, K., Nakayama, T. y Bessho, K. (2012). Increased incidence of osteonecrosis of the jaw after tooth extraction in patients treated with bisphosphonates: a cohort study. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 41(11), 1397–1403. <https://doi.org/10.1016/j.ijom.2012.06.020>

### CONFLICTO DE INTERESES

El presente artículo no presenta conflicto de intereses para su publicación, a la vez que no recibe ayuda económica o subsidio de ninguna entidad pública o privada.

### Dirección para correspondencia

Cátedra de Odontología Integral del Adulto Mayor  
Facultad de Odontología  
Universidad de Buenos Aires  
M. T. de Alvear 2142  
Ciudad Autónoma de Buenos Aires. C1122AAH  
[jorge.aredes@odontologia.uba.ar](mailto:jorge.aredes@odontologia.uba.ar)

La Revista de la Facultad de Odontología de la Universidad de Buenos Aires se encuentra bajo una Licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-SinDerivadas 2.5 Argentina

