

Suspensión de Antirresortivos en Osteonecrosis Asociada a Medicamentos. Revisión de la Literatura

Suspension of Antiresorptive Drugs in Medication-Related Osteonecrosis of the Jaws. Literature Review

Recibido: 30/08/2023

Aceptado: 20/10/2023

Ramos E^{1,2}, Grumberg U^{1,2}, Puia S¹

1 Universidad de Buenos Aires. Facultad de Odontología. Cátedra de Cirugía y Traumatología Bucomaxilofacial I. Buenos Aires, Argentina.

2 Hospital Dr. César Milstein. Servicio de Cirugía Maxilofacial. Buenos Aires, Argentina.

RESUMEN

La suspensión de antirresortivos en el contexto de cuadros de osteonecrosis asociada a medicamentos (ONAM) es controversial. Aunque la evidencia de calidad al respecto es insuficiente, múltiples sociedades profesionales y grupos de trabajo han sugerido emplear este recurso. Recientemente la Sociedad Americana de Cirujanos Orales y Maxilofaciales ha puesto en duda sus beneficios. En el presente estudio abordamos esta temática en dos situaciones clínicas diferentes. Por un lado, analizamos la suspensión de los antirresortivos en pacientes asintomáticos antes de llevar a cabo procedimientos invasivos en los maxilares para disminuir el riesgo de desarrollo de ONAM. Por otro lado, evaluamos la suspensión de los antirresortivos en pacientes con ONAM establecida para mejorar el pronóstico de la enfermedad.

Palabras claves: Osteonecrosis, antirresortivos, maxilares, prevención, suspensión.

ABSTRACT

The suspension of antiresorptive drugs in the context of medication-related osteonecrosis of the jaws (MRONJ) is controversial. Despite the lack of quality evidence, several professional associations and working groups have made suggestions in using this resource. Recently the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons has questioned its benefits. In the present study we address this issue in two different clinical situations. On the one hand, we analyzed the suspension of antiresorptive agents in asymptomatic patients before carrying out invasive procedures in the jaws to reduce the risk of developing MRONJ. On the other hand, we evaluated the suspension of antiresorptive drugs in patients actually presenting MRONJ to improve the prognosis of the disease.

Keywords: Osteonecrosis, antiresorptive, jaws, prevention, suspension.

INTRODUCCIÓN

La osteonecrosis asociada a medicamentos (ONAM) se define como la exposición ósea en el área maxilofacial o la presencia de una fístula intra o extraoral originada en los huesos maxilares, que persiste durante más de ocho semanas en pacientes en tratamiento actual o pasado con drogas antirresortivas solas o en combinación con inmunomoduladores o fármacos antiangiogénicos, y sin historial de radioterapia ni presencia de enfermedad metastásica en los maxilares (Ruggiero et al., 2022). En los últimos años, ha habido una proliferación de guías de tratamiento que han proporcionado directrices concretas para el manejo clínico de esta condición (Ruggiero et al., 2022; Khan et al., 2017; Yarom et al., 2019). Sin embargo, ciertos aspectos continúan siendo controvertidos. Tal es el caso de la suspensión de los antirresortivos en el contexto de la ONAM. En el presente artículo se abordará esta temática a través de una revisión narrativa de la literatura. En términos generales, resulta conveniente considerar dos situaciones clínicas diferentes: la suspensión de antirresortivos en pacientes asintomáticos antes de llevar a cabo procedimientos invasivos en los maxilares por un lado y la suspensión de los antirresortivos en pacientes con ONAM establecida por otro.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se llevó a cabo una búsqueda bibliográfica en Pubmed empleando la siguiente estrategia: (“osteonecrosis” OR “osteonecrosis of the jaw” OR “ONJ” OR “medication-related osteonecrosis of the jaw” OR “MRONJ”) AND (“antiresortive agents” OR “bisphosphonates” OR “denosumab”) AND (“discontinuation” OR “suspension” OR “cessation”) AND (“2013/01/01”[Date - Publication]: “2023/12/31”[Date - Publication]) AND “english”[Language]. Adicionalmente, se incluyeron guías de práctica clínica y recomendaciones emitidas por las asociaciones profesionales y grupos de trabajo internacionales reconocidos. En el presente artículo se discuten los estudios y las guías de práctica de mayor relevancia de acuerdo al criterio de los autores.

SUSPENSIÓN DE ANTIRRESORTIVOS EN PACIENTES ASINTOMÁTICOS ANTES DE LLEVAR A CABO PROCEDIMIENTOS INVASIVOS EN LOS MAXILARES

Se consideran pacientes en riesgo de ONAM a aquellos pacientes asintomáticos sin hueso expuesto en tratamiento actual o pasado con drogas antirresortivas (Bennett et al., 2014). En pacientes con osteoporosis, los antirresortivos en bajas dosis (bifosfonatos y denosumab) representan la primera línea de tratamiento para aumentar la densidad ósea mineral y para reducir el riesgo de fracturas vertebrales y de huesos largos (Johnston y Dagar, 2020; Black y Rosen, 2016). En dosis altas, los antirresortivos se utilizan para el tratamiento de neoplasias óseas primarias y metástasis óseas para disminuir

la aparición de eventos relacionados al esqueleto, para reducir el dolor óseo y para mejorar la calidad de vida (Schwartz et al., 2022; Stewart, 2005). Las drogas antirresortivas también se utilizan para el tratamiento de otras condiciones metabólicas óseas tales como la Enfermedad de Paget y la osteogénesis imperfecta (Delmas y Meunier, 1997; Letocha et al., 2005). El riesgo informado de desarrollo de ONAM en pacientes que reciben antirresortivos para el tratamiento de osteoporosis es de 0,02-0,3%. En pacientes oncológicos tratados con antirresortivos el riesgo de desarrollo de ONAM informado varía entre 0 y 18% (Ruggiero et al., 2022).

Se ha postulado que la suspensión temporal de antirresortivos antes de llevar a cabo procedimientos invasivos de los maxilares (exodoncias, colocación de implantes dentales, tratamiento periodontal, etc.) podría reducir el riesgo de desarrollo de ONAM en pacientes asintomáticos. En la literatura, este recurso ha recibido frecuentemente el nombre de vacaciones de la droga o *drug holiday*. Para comprender cuál es la lógica que subyace este postulado conviene analizar algunas situaciones. Los bifosfonatos permanecen almacenados en la matriz ósea por largos períodos de tiempo y, en consecuencia, la suspensión de su administración no afecta significativamente la remodelación ósea en el corto o en el mediano plazo. Sin embargo, los bifosfonatos tienen mayor captación ósea en sitios de lesión, y por lo tanto la suspensión del antirresortivo luego de procedimientos invasivos de los maxilares podría ser una forma efectiva para reducir el depósito de la droga en dichos sitios, y por consiguiente disminuir el riesgo de lesiones de ONAM (Yarom et al., 2019). A diferencia de los bifosfonatos, el denosumab no se almacena en el tejido óseo y tiene una vida media en sangre de 1 mes (Sawada et al., 2023).

Si bien varias sociedades profesionales internacionales han aceptado y recomendado la suspensión temporal de los antirresortivos antes de llevar a cabo procedimientos invasivos de los maxilares con el objetivo de reducir el riesgo de desarrollo de ONAM, (Ruggiero et al., 2014; Campisi et al., 2020; Japanese Allied Committee on Osteonecrosis of the Jaw et al., 2017; Khan et al., 2015; 2017; Yarom et al., 2019) la evidencia científica disponible para apoyar o refutar esta práctica continúa siendo insuficiente. En el año 2020 Ottesen et al., publicaron una revisión sistemática para evaluar la eficacia de la suspensión temporal de fármacos antirresortivos para prevenir cuadros de ONAM. Estos autores identificaron una variedad de estudios con limitaciones metodológicas considerables que arribaban a conclusiones diferentes. Este hallazgo sugiere la ausencia de evidencia de calidad que permita apoyar o refutar la eficacia de la suspensión de los antirresortivos para reducir el riesgo de desarrollo de ONAM (Ottesen et al., 2020). A pesar de que el denosumab no se almacena en el tejido óseo y tiene una vida media corta en sangre, no existe evidencia que indique una reducción del riesgo

de desarrollo de ONAM mediante su suspensión antes de procedimientos invasivos de los maxilares (Ottesen et al., 2020).

En el año 2016 el Grupo de Trabajo Internacional para la Osteonecrosis Asociada a Medicamentos (ITFONJ por su sigla en inglés) emitió una serie de recomendaciones en relación a la suspensión de antirresortivos en pacientes en riesgo (Khan et al., 2017). A pesar de reconocer la falta de evidencia de alta calidad que lo sustente, el ITFONJ sugiere considerar la suspensión temporaria de los antirresortivos antes de llevar a cabo procedimientos invasivos en los maxilares hasta lograr la cicatrización de los tejidos blandos. De acuerdo a este grupo, la decisión de suspender o no el antirresortivo debe tomarse en conjunto entre el médico tratante y el cirujano oral considerando cada caso particular. En términos generales debe tenerse en cuenta la presencia de factores de riesgo locales y generales de desarrollo de ONAM, el riesgo de desarrollo de eventos relacionados al esqueleto (en pacientes oncológicos) y el riesgo de fracturas (en pacientes con osteoporosis) (Khan et al., 2017).

En 2019 la Asociación Americana de Oncología Clínica (ASCO) junto a otras sociedades de renombre emitieron una guía de práctica clínica para el manejo de la ONAM en pacientes oncológicos (Yarom et al., 2019). En esta esta guía postulan que, dada la falta de evidencia concluyente, la suspensión del antirresortivo debe quedar a consideración del médico tratante, el cirujano oral y el paciente, en base a cada situación particular.

Más recientemente, en el año 2022, la Asociación Americana de Cirujanos Orales y Maxilofaciales (AAOMS) emitió un documento de consenso de expertos donde se establecieron una serie de recomendaciones para la prevención y el manejo de la ONAM (Ruggiero et al., 2022). En este documento destacan que el grupo de trabajo no pudo alcanzar el consenso suficiente para emitir una recomendación respecto de la conveniencia de suspender o no los antirresortivos antes de llevar a cabo procedimientos invasivos en los maxilares. Las posturas estuvieron divididas en dos grupos. Un grupo postuló que no debe suspenderse el antirresortivo en ningún caso. Esta postura se basa en que los beneficios que podría aportar la suspensión son ampliamente superados por las potenciales consecuencias negativas sobre la enfermedad de base (desarrollo de fracturas patológicas, dolor óseo e hipercalcemia, entre otros). El otro grupo postuló que debe considerarse la suspensión temporaria del antirresortivo teniendo en cuenta la relación riesgo/beneficio en cada caso específico. De acuerdo a esta segunda postura, la decisión de suspender o no el antirresortivo de manera temporal antes de un procedimiento invasivo de los maxilares debe tomarse teniendo en cuenta los siguientes factores: riesgo relacionado con la enfermedad (osteoporosis vs cáncer), dosis de antirresortivos empleadas (el riesgo de desarrollo de ONAM en

pacientes que reciben altas dosis es de aproximadamente 100 veces el riesgo de pacientes que reciben bajas dosis), grado de infección/inflamación subyacente, extensión de la cirugía a realizar, tiempo de exposición al antirresortivo, presencia de factores de riesgo locales (caries, enfermedad periodontal, uso de prótesis removibles, etc.) y presencia de ciertas condiciones predisponentes (tabaquismo, diabetes, cáncer, exposición a corticoides, quimioterapia, entre otros) entre otros factores (Ruggiero et al., 2022).

SUSPENSIÓN DE LOS ANTIRRESORTIVOS EN PACIENTES CON ONAM ESTABLECIDA PARA MEJORAR EL PRONÓSTICO DE LA ENFERMEDAD

De manera análoga a lo que ocurre con las vacaciones de la droga en pacientes asintomáticos, no existe certeza acerca de los beneficios de la suspensión de los antirresortivos en pacientes con cuadros de ONAM establecida para mejorar el pronóstico de la enfermedad. Los estudios publicados al respecto muestran resultados contradictorios y con importantes limitaciones metodológicas (Magopoulos et al., 2007; Martins et al., 2017; Kim et al., 2014; Hinson et al., 2015). En 2019, Hayashida et al., llevaron a cabo un análisis multivariado sobre una cohorte retrospectiva de 427 pacientes con ONAM (Hayashida et al., 2020). En este estudio encontraron que la suspensión de los antirresortivos no mejoró significativamente las tasas de curación. A su vez, al estratificar por tratamiento, tampoco encontraron diferencias significativas en las tasas de curación en el subgrupo de pacientes que recibieron tratamiento quirúrgico. En base a estos resultados, los autores consideran innecesaria la suspensión de los antirresortivos antes de llevar a cabo procedimientos quirúrgicos en cuadros de ONAM establecida. En el año 2022, Otsuru et al. publicaron un estudio donde evaluaron los resultados del tratamiento quirúrgico de cuadros de ONAM utilizando diferentes esquemas de suspensión de antirresortivos (menos de 60 días, entre 60 y 120 días y más de 120 días de suspensión) (Otsuru et al., 2022). En este estudio no encontraron diferencias en las tasas de curación entre los grupos. A pesar de la falta de evidencia confiable disponible, el ITFONJ sugiere la suspensión del antirresortivo ante la aparición de cuadros de ONAM. Cabe aclarar que este grupo remarca la importancia de que la decisión de suspender o continuar el tratamiento con el antirresortivos se tome en base a cada caso individual considerando el riesgo de eventos relacionados al esqueleto, al riesgo de fracturas patológicas y a la presencia de otros factores de riesgo locales y generales de desarrollo de ONAM. En la guía de práctica clínica emitida por ASCO en 2019 para el manejo de pacientes oncológicos se sugiere que, dada la falta de evidencia de calidad disponible, la decisión de suspender el antirresortivo debe tomarse en conjunto entre el oncólogo, el cirujano oral y el paciente en cada caso particular considerando los riesgos y beneficios potenciales (Yarom et al., 2019). Por su

parte, la AAOMS, en su documento de consenso del año 2022 no emite recomendaciones claras acerca de la suspensión de los antirresortivos en cuadros de ONAM establecida (Ruggiero et al., 2022).

DISCUSION

Existe acuerdo en la literatura acerca de la falta de evidencia confiable que demuestre la eficacia de la suspensión de drogas antirresortivas para prevenir cuadros de ONAM en pacientes asintomáticos o para mejorar el pronóstico en pacientes con cuadros de ONAM establecida. Los estudios disponibles son escasos, presentan limitaciones metodológicas importantes y sus resultados no son consistentes entre sí (Ottesen et al., 2020). A pesar de ello, el ITFONJ sugiere considerar la suspensión de los antirresortivos tanto en pacientes asintomáticos antes de llevar a cabo procedimientos invasivos de los maxilares como en cuadros de ONAM establecida para mejorar el pronóstico de la enfermedad (Khan et al., 2017). Es importante nuevamente remarcar que la decisión debe tomarse en conjunto entre el médico tratante de la enfermedad de base y el cirujano oral considerando cada caso de manera individual. En su documento de consenso del año 2022 la AAOMS no logró generar consenso en relación a la necesidad de suspender los antirresortivos en pacientes asintomáticos antes de llevar a cabo procedimientos invasivos en los maxilares (Ruggiero et al., 2022). Las posturas oscilan entre aquellos que consideran que en ningún caso debería suspenderse el antirresortivo y aquellos que proponen considerar cada caso particular en base a los riesgos y posibles beneficios. Por otro lado, no emite recomendaciones claras acerca de la necesidad de suspender los antirresortivos en casos de cuadros de ONAM establecida. La literatura referida a este último punto es escasa y contradictoria (Ottesen et al., 2020).

CONCLUSION

Los autores de este artículo consideramos que, ante la falta de evidencia confiable y dados los importantes efectos indeseados que puede tener sobre el curso de las enfermedades de base, la suspensión de los antirresortivos debe ser considerada de manera cuidadosa. Esta decisión debe tomarse en conjunto con el médico tratante de la enfermedad en cada caso particular.

REFERENCIAS

Bennett, J. E., Dolin, R., y Blaser, M. J. (2014). *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. (8va ed.). (vol 2). Elsevier Health Sciences.

Black, D. M., y Rosen, C. J. (2016). Clinical practice. Postmenopausal osteoporosis. *The New England Journal of Medicine*, 374(3), 254–262. <https://doi.org/10.1056/NEJMc1513724>

Campisi, G., Mauceri, R., Bertoldo, F., Bettini, G., Biasotto, M., Colella, G., Consolo, U., Di Fede, O., Favia, G., Fusco, V., Gabriele, M., Lo Casto, A., Lo Muzio, L., Marcianò, A., Mascitti, M., Meleti, M., Mignogna, M. D., Oteri, G., Panzarella, V., Romeo, U., Bedogni, A. (2020). Medication-Related Osteonecrosis of Jaws (MRONJ) prevention and diagnosis: Italian consensus update 2020. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 17(16), 5998. <https://doi.org/10.3390/ijerph17165998>

Delmas, P. D., y Meunier, P. J. (1997). The management of Paget's disease of bone. *The New England Journal of Medicine*, 336(8), 558–566. <https://doi.org/10.1056/NEJM199702203360807>

Hayashida, S., Yanamoto, S., Fujita, S., Hasegawa, T., Komori, T., Kojima, Y., Miyamoto, H., Shibuya, Y., Ueda, N., Kirita, T., Nakahara, H., Shinohara, M., Kondo, E., Kurita, H., y Umeda, M. (2020). Drug holiday clinical relevance verification for antiresorptive agents in medication-related osteonecrosis cases of the jaw. *Journal of Bone and Mineral Metabolism*, 38(1), 126–134. <https://doi.org/10.1007/s00774-019-01035-7>

Hinson, A. M., Siegel, E. R., y Stack, B. C., Jr (2015). Temporal correlation between bisphosphonate termination and symptom resolution in osteonecrosis of the jaw: a pooled case report analysis. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 73(1), 53–62. <https://doi.org/10.1016/j.joms.2014.07.012>

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>

Johnston, C. B., y Dagar, M. (2020). Osteoporosis in older adults. *The Medical Clinics of North America*, 104(5), 873–884. <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2020.06.004>

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>

- Khan, A. A., Morrison, A., Kendler, D. L., Rizzoli, R., Hanley, D. A., Felsenberg, D., McCauley, L. K., O’Ryan, F., Reid, I. R., Ruggiero, S. L., Taguchi, A., Tetradis, S., Watts, N. B., Brandi, M. L., Peters, E., Guise, T., Eastell, R., Cheung, A. M., Morin, S. N., Masri, B.,... International Task Force on Osteonecrosis of the Jaw (2017). Case-based review of Osteonecrosis of the Jaw (ONJ) and application of the International Recommendations for Management from the International Task Force on ONJ. *Journal of Clinical Densitometry*, 20(1), 8–24. <https://doi.org/10.1016/j.jocd.2016.09.005>
- Kim, Y. H., Lee, H. K., Song, S. I., y Lee, J. K. (2014). Drug holiday as a prognostic factor of medication-related osteonecrosis of the jaw. *Journal of the Korean Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*, 40(5), 206–210. <https://doi.org/10.5125/jkaoms.2014.40.5.206>
- Letocha, A. D., Cintas, H. L., Troendle, J. F., Reynolds, J. C., Cann, C. E., Chernoff, E. J., Hill, S. C., Gerber, L. H., y Marini, J. C. (2005). Controlled trial of pamidronate in children with types III and IV osteogenesis imperfecta confirms vertebral gains but not short-term functional improvement. *Journal of Bone and Mineral Research*, 20(6), 977–986. <https://doi.org/10.1359/JBMR.050109>
- Magopoulos, C., Karakinaris, G., Telioudis, Z., Vahsevanos, K., Dimitrakopoulos, I., Antoniadis, K., y Delaroudis, S. (2007). Osteonecrosis of the jaws due to bisphosphonate use. A review of 60 cases and treatment proposals. *American Journal of Otolaryngology*, 28(3), 158–163. <https://doi.org/10.1016/j.amjoto.2006.08.004>
- Martins, A. S., Correia, J. A., Salvado, F., Caldas, C., Santos, N., Capelo, A., y Palmela, P. (2017). Relevant factors for treatment outcome and time to healing in medication-related osteonecrosis of the jaws - A retrospective cohort study. *Journal of Cranio-Maxillo-Facial Surgery*, 45(10), 1736–1742. <https://doi.org/10.1016/j.jcms.2017.07.014>
- Otsuru, M., Soutome, S., Omori, K., Suyama, K., Morishita, K., Hayashida, S., Murata, M., Takagi, Y., Sasaki, M., Sumi, M., Kojima, Y., Sawada, S., Sakamoto, Y., y Umeda, M. (2022). Relationship between drug holidays of antiresorptive agents and surgical outcomes in cancer patients with medication-related osteonecrosis of the jaw. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 19(8), 4624. <https://doi.org/10.3390/ijerph19084624>
- Ottesen, C., Schiodt, M., y Gotfredsen, K. (2020). Efficacy of a high-dose antiresorptive drug holiday to reduce the risk of medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ): a systematic review. *Heliyon*, 6(4), e03795. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2020.e03795>
- 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>
- Ruggiero, S. L., Dodson, T. B., Fantasia, J., Goodday, R., Aghaloo, T., Mehrotra, B., O’Ryan, F., y American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons (2014). American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw--2014 update. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 72(10), 1938–1956. <https://doi.org/10.1016/j.joms.2014.04.031>
- Sawada, S., Sakamoto, Y., Kirihigashi, M., Kojima, Y. (2023). Drug holiday of high-dose denosumab and recovery from osteoclast inhibition using immunohistochemical investigation of 7 patients with medication-related osteonecrosis of the jaw undergoing segmental mandibulectomy. *Journal of Dental Sciences*, 18(4), 1645–1650, <https://doi.org/10.1016/j.jds.2023.01.021>
- Schwartz, E., Reichert, Z., y Van Poznak, C. (2022). Pharmacologic management of metastatic bone disease. *Bone*, 158, 115735. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2020.115735>
- Stewart A. F. (2005). Clinical practice. Hypercalcemia associated with cancer. *The New England Journal of Medicine*, 352(4), 373–379. <https://doi.org/10.1056/NEJMcp042806>
- Yarom, N., Shapiro, C. L., Peterson, D. E., Van Poznak, C. H., Bohlke, K., Ruggiero, S. L., Migliorati, C. A., Khan, A., Morrison, A., Anderson, H., Murphy, B. A., Alston-Johnson, D., Mendes, R. A., Beadle, B. M., Jensen, S. B., y Saunders, D. P. (2019). Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw: MASCC/ISOO/ASCO Clinical Practice Guideline. *Journal of Clinical Oncology*, 37(25), 2270–2290. <https://doi.org/10.1200/JCO.19.01186>

CONFLICTOS DE INTERÉS

Los autores no tienen conflictos de interés que declarar.

Dirección para correspondencia

Cátedra de Cirugía y Traumatología
Bucomaxilofacial I
Facultad de Odontología
Universidad de Buenos Aires
Marcelo T. de Alvear 2142
Ciudad Autónoma de Buenos Aires, C1122A
urielgrumberg@gmail.com

La Revista de la Facultad de Odontología de la Universidad de Buenos Aires se encuentra bajo una Licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-SinDerivadas 4.0

