

## Alternativas terapéuticas de osteonecrosis maxilar asociada a medicamentos (ONMAM): reportes de dos casos clínicos y revisión de la literatura.

*Therapeutic alternatives for drug-associated maxillary osteonecrosis (MRONJ): reports of two clinical cases and review of the literature.*

*Alternativas terapêuticas de osteonecrose maxilar associada a medicamentos (ONMAM): relato de dois casos clínicos e revisão da literatura.*

Nicolás Leonardi<sup>1</sup>, Gerardo Gilligan<sup>2</sup>, Eduardo Piemonte<sup>3</sup>, René Panico<sup>4</sup>

Los pacientes que consumen medicamentos para estabilizar el hueso (sobre todo pacientes con osteoporosis y metástasis de tumores malignos), tienen posibilidades de desencadenar efectos colaterales graves en la boca. Entre los efectos principales, existe uno llamado Osteonecrosis Maxilar asociada a Fármacos Antirresortivos. Los casos que se presentan en este artículo corresponden a pacientes que están bajo tratamiento oncológico y a consecuencia de esto se le indicaron los medicamentos anteriormente mencionados las cuales generaron este efecto no deseado. Se describe la presentación clínica de esta enfermedad bucal, que debe ser tratada conjuntamente por un equipo interdisciplinario entre médicos y odontólogos.

### Resumen:

Introducción: La Osteonecrosis Maxilar asociada a Medicamentos (ONMAM) constituye uno de los efectos adversos más relevantes en el tratamiento con drogas antirresortivas como bifosfonatos y denosumab. Patologías oncológicas como mieloma múltiple, cáncer de mama, próstata, y alteraciones óseas-metabólicas como la osteoporosis lideran las indicaciones para estas terapias antirresortivas. El tratamiento es complejo debido a que muchas veces, la enfermedad es refractaria a la terapéutica aplicada. Se describen tratamientos farmacológicos, conservadores y quirúrgicos. Objetivo: El objetivo de este trabajo es reportar dos casos clínicos de ONMAM tratados con dos protocolos terapéuticos diferentes y el análisis de la literatura disponible en la actualidad sobre estos aspectos en base a la clasificación clínica definida por la American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons (AAOMS). Conclusión: Los pacientes que desarrollan cuadros clínicos bucales de gran morbilidad como lo es ONMAM, pueden ver condicionada su calidad de vida y sufrir un agravamiento de su patología de base. El tratamiento de ONMAM está condicionado al estadio de la enfermedad, el éxito del mismo depende del manejo interdisciplinario y de un estricto seguimiento clínico médico y odontológico, así como también un riguroso monitoreo para evitar o detectar precozmente futuras recurrencias.

*Palabras claves:* osteonecrosis de los maxilares asociada a bifosfonatos; agente antirresortivo; fibrina rica en plaquetas

### Abstract:

Introduction: Drug-associated Maxillary Osteonecrosis is one of the most relevant adverse effects in treatment with antiresorptive drugs such as bisphosphonates and denosumab. Oncological conditions such as multiple myeloma, breast cancer, prostate, and bone-metabolic disorders such as osteoporosis lead the indications for these antiresorptive therapies. Treatment is complex because the disease is often refractory. Pharmacological, conservative and surgical treatments are described. Objective: The aim of this study is to report two clinical cases of MRONJ treated with two different therapeutic protocols and the analysis of the available literature on these aspects based on the clinical classification defined by the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons (AAOMS). Conclusion: Patients who develop clinical signs of great morbidity associated with MRONJ, may see their quality of life conditioned and suffer a worsening of their underlying pathology. MRONJ treatment is conditioned by the stage of the disease, its success depends on interdisciplinary management and strict medical and dental clinical follow-up, as well as rigorous monitoring to prevent or detect future recurrences early.

*Key words:* bisphosphonate induced osteonecrosis of the jaws; bone density conservation agents; platelet-rich fibrin

### Resumo:

Introdução: A Osteonecrose Maxilar Associada a Medicamentos (ONMAM) é um dos efeitos adversos mais relevantes no tratamento com drogas antirresortivas como bifosfonatos e denosumab. Patologias oncológicas como mieloma múltiplo, câncer de mama, próstata e distúrbios ósseo-metabólicos como osteoporose lideram as indicações para essas terapias antirresortivas. O tratamento é complexo porque a doença é muitas vezes refratária à terapia aplicada. Tratamentos farmacológicos, conservadores e cirúrgicos são descritos. Objetivo: O objetivo deste trabalho é relatar dois casos clínicos de ONMAM tratados com dois protocolos terapêuticos diferentes e a análise da literatura atualmente disponível sobre esses aspectos com base na classificação clínica definida pela American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons (AAOMS). Conclusão: Pacientes que desenvolvem quadros clínicos bucais de grande morbididade, como o ONMAM, podem ter sua qualidade de vida condicionada e sofrer um agravamento de sua patologia de base. O tratamento do ONMAM é condicionado pelo estágio da doença, seu sucesso depende de manejo interdisciplinar e acompanhamento clínico médico e odontológico rigoroso, além de acompanhamento rigoroso para prevenir ou detectar precocemente futuras recidivas.

*Palavras chaves:* osteonecrose da arcada osseodentária associada a difosfonatos; conservadores da densidade óssea; fibrina rica em plaquetas

### Conceptos clave:

**¿Qué se sabe sobre el tema?** La osteonecrosis maxilar asociada a medicamentos es un efecto adverso severo encontrada en pacientes bajo tratamiento con drogas antirresortivas. Patologías oncológicas como mieloma múltiple, cáncer de mama, próstata y alteraciones óseas-metabólicas como la osteoporosis lideran las indicaciones para estas terapéuticas antirresortivas.

**¿Qué aporta este trabajo?** Este artículo podría contribuir a la discusión de criterios para el tratamiento interdisciplinario de las ONMAM. En la actualidad no hay un consenso universal con respecto al manejo clínico de estos pacientes afectados por ONMAM y se requieren de más estudios y evidencia para determinar un protocolo aceptado mundialmente con el objetivo de encausar un tratamiento en equipo de calidad, prevenir la patología y en caso del desarrollo de la misma, tratar su sintomatología y evitar la extensión del daño ya establecido.

1) Odontólogo, Docente Autorizado, Cátedra Medicina Bucal, Escuela de Odontología, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Católica de Córdoba, Argentina. ORCID: 0000-0002-4450-0678  
E-mail de contacto: [nico\\_leonardi@hotmail.com.ar](mailto:nico_leonardi@hotmail.com.ar)

2) Doctor en Odontología, Profesor Asistente, Cátedra de Estomatología "A", Facultad de Odontología, Universidad Nacional de Córdoba, Argentina. ORCID: 0000-0002-5201-1444

3) Doctor en Odontología, Profesor Adjunto, Cátedra de Estomatología "A", Facultad de Odontología, Universidad Nacional de Córdoba, Argentina. ORCID: 0000-0001-5955-1139

4) Doctor en Odontología, Profesor Titular, Cátedra de Estomatología "A", Facultad de Odontología, Universidad Nacional de Córdoba, Argentina. Profesor Titular Cátedra Medicina Bucal, Escuela de Odontología, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Católica de Córdoba, Argentina. ORCID: 0000-0002-5833-5546

Recibido: 2022-04-05 Aceptado: 2022-05-10

DOI: <http://dx.doi.org/10.31053/1853.0605.v79.n4.37289>



<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>

©Universidad Nacional de Córdoba

## INTRODUCCIÓN

La osteonecrosis maxilar asociada a medicamentos (ONMAM) se define como un área ósea expuesta al medio bucal con más de ocho semanas de evolución, en pacientes tratados con antirresortivos y/o antiangiogénicos y sin antecedentes de radioterapia en cabeza y cuello(1), fue descrita por primera vez en 2003 por Marx et al, en asociación con pamidronato y ácido zoledrónico(2). Si bien los primeros casos de ONMAM estuvieron asociados a tratamientos con bifosfonatos, otras drogas con actividad sobre el metabolismo óseo son también sus factores causales. Entre ellas se pueden mencionar al Denosumab y a drogas con efectos antiangiogénicos, administrados en forma separada o conjunta. No solo el tipo de droga antirresortiva o antiangiogénica condiciona la aparición de la patología, sino también la vía de administración, la dosis, la frecuencia y la potencia relativa de cada fármaco. Entre los bifosfonatos más utilizados, el ácido zoledrónico es el de mayor potencia relativa, y es el que más aumenta el riesgo de desarrollar ONMAM(3-5).

Las patologías sistémicas que ameritan la indicación del tratamiento con fármacos antirresortivos pueden estar ligadas a dos escenarios. El primero ligado a aquellas enfermedades relacionadas con el metabolismo óseo, fundamentalmente osteoporosis y osteopenia, y en menor frecuencia a otras como la enfermedad de Paget, osteogénesis imperfecta y osteopetrosis. La segunda indicación es en pacientes oncológicos para la prevención y tratamiento de metástasis óseas y de mieloma múltiple.

No todos los pacientes tratados con fármacos antirresortivos desarrollan ONMAM, lo que sugiere que existen otros factores de riesgo, convirtiendo a ONMAM en una patología multifactorial(6). La medicación antirresortiva genera alteraciones en el metabolismo óseo, pero no su infección. La infección del hueso es una condición necesaria para el desarrollo de ONMAM, y puede provenir de patologías o intervenciones odontológicas. Entre ellas la más frecuente es la extracción dentaria. Diferentes estudios han demostrado que aproximadamente un 50% de los pacientes con ONMAM, han reportado la presencia de una extracción dentaria previa como la causa desencadenante del problema(7-11).

Las variables que influyen en el pronóstico de ONMAM son muchas, entre ellas las referidas a la propia medicación antirresortiva, pero también otras asociadas a comorbilidades del paciente, al estadio y extensión de ONMAM(7,8).

Se la clasifica en estadios de acuerdo al aspecto clínico y radiológico de la lesión osteonecrótica: En riesgo, antecedente de medicación antirresortiva o antiangiogénica, sin síntomas o signos clínicos y/o radiográficos; Estadio 0, hallazgos radiográficos y síntomas inespecíficos, sin evidencia clínica de hueso necrótico; Estadio 1, signos clínicos, con hueso expuesto y necrótico, o fístulas que permiten sondear el hueso, en pacientes asintomáticos y sin evidencia de infección y/o dolor; Estadio 2, síntomas y signos clínicos más evidentes, con hueso expuesto y necrótico, o fístulas que permiten sondear el hueso, asociado con infección evidenciada por dolor y eritema en la región de hueso expuesto, con o sin drenaje purulento; Estadio 3, estadio 2 y daño más allá de hueso alveolar y mucosa bucal: borde inferior y rama en la mandíbula, seno maxilar y cigoma en el maxilar, fractura patológica, fístula extraoral, comunicación oro-sinusal, oro-nasal, u osteólisis que se extiende hasta el borde inferior de la mandíbula del piso sinusal(6).

Esta variabilidad ha generado la propuesta de diferentes protocolos terapéuticos, incluyendo tratamientos conservadores locales (antibioticoterapia, lavajes o enjuagues, ozonoterapia, laser de baja intensidad), tratamientos conservadores sistémicos (oxígeno hiperbárico). Como complemento a estos tratamientos básicos, los tratamientos quirúrgicos pueden incluir el uso de Plasma Rico en Fibrina (PRF), y procedimientos para identificación de hueso necrótico y esterilización de lecho quirúrgico. Tanto la variabilidad de condiciones de los pacientes, como la variabilidad de los tratamientos propuestos, no han permitido obtener un amplio consenso sobre las terapéuticas más adecuadas(12-14).

## CASO 1

Se presentó a la consulta una paciente de 68 años, derivada por su oncólogo por dolor asociado a la presencia de una fístula bucocutánea activa y supurante. La paciente tenía antecedentes oncológicos (carcinoma mamario). La paciente había sido tratada con ácido

Zoledrónico (Vía intravenosa), Alendronato (Vía Oral), concomitantemente a su tratamiento de quimioterapia durante 2 y 5 años respectivamente. No se registraron otras comorbilidades de relevancia. Clínicamente, la paciente presentó una lesión ulcerada con exposición de tejido óseo necrótico ubicada en el reborde mandibular izquierdo en sector de piezas dentarias 48, 47 y 46. Esta úlcera estaba acompañada por intenso dolor, acumulo de placa bacteriana y detritus celulares, marcada halitosis y supuración. Durante el examen extraoral se observó una fístula, con supuración hematopurulenta espontánea. Según el relato de la paciente, en los últimos dos años no existieron intervenciones odontológicas en ese sector. El análisis imagenológico demostró la presencia de una lesión radiolúcida, osteolítica con compromiso de maxilar inferior del lado izquierdo, conducto dentario inferior y parte del cuerpo mandibular. El reborde basilar se mantenía indemne. Los análisis serológicos se mostraron normales con una CTX Beta Crosslap de 0,31 pg/ml y dosaje de Vit D3 de 32,5 mg/ml. El diagnóstico definitivo fue de ONMAM en estadio III según la clasificación de la AAOMS.

Se aplicó un protocolo de tratamiento local con manejo conservador basado en irrigaciones semanales (en tres momentos durante la semana), a base de yodopovidona, digluconato de clorhexidina al 0,12% y peróxido de hidrógeno 10 volúmenes (1/10). La paciente fue derivada a infectología, donde se le indicó terapia antibiótica de Clindamicina 600mg cada 8hs. A las dos semanas de haber comenzado este protocolo, se observó mejoría sintomatológica, disminución de la supuración y evidente movilización del sequestro óseo. Mediante anestesia local, se procedió a realizar la secuestrectomía atraumática y desbridamiento del hueso necrótico. El tratamiento local de irrigación se realizó sistemáticamente debido a la adherencia de la paciente. Finalmente, a los dos meses se observó una franca mejoría de la situación clínica con una marcada movilidad de un fragmento óseo el cual fue debidamente retirado. Se observó curación total de la fístula cutánea, ausencia de supuración y sintomatología dolorosa, persistiendo a nivel cutáneo una mínima secuela del proceso fistuloso. Sobre la lesión ulcerada que exponía tejido óseo necrótico, se cubrió con mucosa con color y textura normal. La paciente fue dada de alta y continuó con controles bimestrales clínicos y radiográficos durante los dos primeros años posteriores al diagnóstico, sin evidencia de recidivas ni recurrencias de ONMAM.



Fig. 1 secuencia de intervención y evolución clínica e imagenológica

## CASO 2

Se presentó a la consulta una paciente de 72 años derivada por su oncólogo. Durante la anamnesis se pudo evidenciar antecedentes de mieloma múltiple, tratada con ácido Zoledrónico (vía intravenosa) durante 2 años y Alendronato (vía oral) durante 3 años. No se registraron otras comorbilidades de relevancia. Clínicamente se pudo observar la presencia de una úlcera con sequestro óseo expuesto en el maxilar superior lado derecho, supuración de contenido seropurulento, además de un resto radicular del elemento dentario 17 y sintomatología dolorosa, constituyendo un cuadro compatible con un estadio II de ONMAM según la clasificación de la AAOMS. Según el relato de la paciente, la sintomatología clínica comenzó posterior a una extracción dentaria realizada tres meses anteriores a la consulta. Se solicitaron estudios imagenológicos complementarios donde se evidenció la presencia de una lesión osteolítica con compromiso de maxilar superior del lado derecho.

Además se solicitaron análisis serológicos CTX Beta Crosslap 0,30 pg/ml y dosaje de Vit D3 33,2 mg/ml..

Se comenzó con tratamiento conservador con el mismo esquema terapéutico del primer caso, basado en irrigaciones semanales y tratamiento antiinfeccioso. Dos meses posteriores del comienzo de esta estrategia terapéutica, y frente a una escasa respuesta a la misma, se procedió a dar inicio a una fase quirúrgica, previa anestesia local, se realizó una toilette quirúrgica, secuestrectomía y desbridamiento del hueso necrótico con la utilización de Piezo-Surgery. Posteriormente se obtuvo sangre de la paciente la cual fue procesada para la obtención de membranas de PRF. Finalmente, se suturaron firmemente a la mucosa circundante. Los controles postquirúrgicos demostraron un cierre epitelial favorable, ausencia de dolor, inflamación y supuración. Se retiraron los puntos a los quince días posteriores. Al mes, se evidenció una franca mejoría de la situación clínica. La paciente actualmente continúa con controles rigurosos bimestrales clínicos y radiográficos.

Ambos casos fueron abordados en la cátedra de Medicina Bucal perteneciente a la Escuela de Odontología, Universidad Católica de Córdoba, Facultad de Ciencias de la Salud.

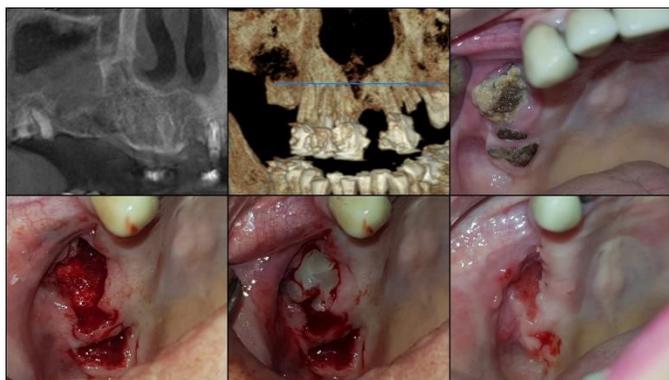


Fig. 2 secuencia de intervención y evolución clínica e imagenológica

## DISCUSIÓN

La ONMAM es una condición oral asociada a tratamiento farmacológico que repercute directamente en la calidad de vida del paciente. Independientemente del estadio al momento del diagnóstico, el manejo terapéutico es un verdadero desafío para los clínicos y cirujanos orales. Mc Leud et al, en su revisión, categorizaron las estrategias terapéuticas para ONMAM en: tratamiento conservador, tratamiento no quirúrgico, quirúrgico (intervención local o radical) y medidas complementarias. El tratamiento conservador consiste en antisépticos y analgésicos, cuyo objetivo es reducir el riesgo de infección del hueso expuesto y se indica para pacientes con exposición ósea, pero sin signos de infección (Estadio 1) (15)

La terapéutica más sencilla resulta en la remoción del secuestro óseo sin realizar colgajos mucoperiosticos del hueso adyacente. Un tratamiento conservador tiene menos stress para el paciente, y para algunos estudios, baja tasa de recurrencia. Esto podría deberse a que cuando ya se formó el secuestro óseo, los márgenes del hueso necrótico suelen encontrarse bien definidos(16). Una de las características clínicas propias de la lesión, que podría servir como un indicador de buen pronóstico al tratamiento conservador, es la movilidad que ofrece el fragmento de secuestro óseo (SO) durante la manipulación exploratoria. La movilidad del SO indicaría una separación fisiológica entre el hueso necrótico y el tejido sano subyacente, y, por ende, podría constituir una variable pronóstica positiva. Esta movilidad puede evidenciarse a la primera consulta de ONMAM o puede ir lográndose en las primeras sesiones de descontaminación con irrigaciones locales, aunque no siempre se consigue y son pocos los estudios clínicos que abordan esta característica. Este detalle clínico puede ser revelado también con la ayuda de imagenología, tratando de evidenciar la separación existente entre el SO y el tejido óseo periférico.

Ferlito et al protocolizaron un tratamiento de dos fases. La primera fase, estrictamente farmacológica, con el objetivo de minimizar la infección y el dolor, anticipándose a la formación de un secuestro óseo (SO). La segunda fase se llevó a cabo una vez que haya evidencia clínica y radiográfica de la formación de SO. Se realizó un procedimiento

quirúrgico con anestesia local o general según el caso con colgajos mucoperiosticos, exodoncias de los dientes involucrados, secuestrectomía, curetaje e irrigación antimicrobiana del lecho quirúrgico. Finalmente, se realizó sutura con hilos de seda 4/0. También se indicó antibioticoterapia postquirúrgica. Las suturas fueron removidas a los 15 días (16). Los casos aquí presentados, aún con abordaje radical y colocación intraalveolar de plasma rico en fibrina, mostraron buenos resultados cuando el abordaje de ONMAM fue integral, complementando tratamientos conservadores (a base de irrigaciones locales y medicación sistémica en una primera instancia) para luego dar lugar a una fase quirúrgica propiamente dicha. La primera fase buscaría lograr una estabilización de la enfermedad y una desinfección prequirúrgica del campo operatorio. La segunda, la eliminación del tejido patológico y la creación de un medio biológicamente favorable para la cicatrización.

De acuerdo a una definición clínico-patológica, un SO es un fragmento de hueso desvitalizado que se ha separado del resto del tejido óseo durante un proceso de necrosis. La infección del hueso es la principal condición con la cual puede presentarse con un SO. La evolución fisiopatológica de ONMAM a un SO permite demorar la intervención y evitar un procedimiento agresivo que podría haber generado una recurrencia debido a la dificultad de obtener un margen quirúrgico con un hueso sano y sangrante(16,17).

En el caso 1, las intervenciones terapéuticas mínimamente invasivas en el retiro del SO y la periodicidad de los lavajes locales, permitió generar una remisión completa de un estadio III de ONMAM. Los casos presentados concuerdan con Ferlito et al, que sostienen que en algunos casos es viable esperar la formación de un SO controlando la infección y el dolor para utilizar un manejo conservador del mismo. Este enfoque no-agresivo de ONMAM permite la remoción total de hueso necrótico, evita el daño del hueso adyacente y futuras recurrencias(16).

Además, la efectividad del desbridamiento de la lesión osteonecrotica es variable, ya que es difícil obtener márgenes quirúrgicos con hueso viable y la remoción completa del hueso necrótico (16). Los pacientes tratados con zoledronatos, durante la fase de preparación, tomaron más tiempo en formar un SO en comparación con los pacientes cuyo tratamiento fue suspendido o los pacientes tratados con otro tipo de BF(16). Por lo que en la anamnesis se deben registrar en forma minuciosa los regímenes de terapia antirresortiva a la cual fue sometido el paciente. Estas variables, entre otras como la presencia de comorbilidades y el estado sistémico, pueden condicionar el tratamiento a emplear. Es imprescindible que el médico y el odontólogo trabajen en conjunto para prevenir la aparición de ONMAM, un evento infrecuente, pero que puede generar elevada morbilidad en los pacientes. Es recomendable la evaluación odontológica antes de instaurar un tratamiento crónico con drogas antirresortivas con el objetivo de realizar previamente las intervenciones odontológicas que sean necesarias y aquellos pacientes que ya reciben terapias antirresortivas se debería sugerir que hagan controles odontológicos periódicos para lograr diagnósticos tempranos ante cualquier síntoma compatible con ONMAM(1).

Cuando el tratamiento farmacológico no puede controlar el desarrollo de las complicaciones a ONMAM, los clínicos deberían realizar tratamientos radicales como por ejemplo la resección del hueso expuesto (7). A la hora de realizar un procedimiento quirúrgico para el tratamiento de ONMAM, se deben analizar entre los beneficios y los potenciales riesgos del procedimiento, acorde a las consideraciones clínicas para cada paciente(18).

## CONCLUSIÓN

Este artículo podría contribuir a la discusión de criterios para el tratamiento interdisciplinario de las ONMAM. En la actualidad no hay un consenso completo con respecto al manejo clínico de estos pacientes afectados por ONMAM y se requieren de más estudios para determinar un protocolo aceptado mundialmente con el objetivo de encausar un tratamiento en equipo de calidad, prevenir la patología y en caso del desarrollo de la misma, tratar su sintomatología y evitar la extensión del daño ya establecido.

### Limitaciones de responsabilidad

La responsabilidad del trabajo es sólo de los autores

### Conflictos de interés

Ninguno

**Fuentes de apoyo**

No hubo fuentes de financiación ni apoyo.

**Originalidad del trabajo**

Este artículo es original y no ha sido enviado para su publicación a otro medio de difusión científica en forma completa ni parcialmente.

**Cesión de derechos:**

Quienes participaron en la elaboración de este artículo, ceden los derechos de autor a la Universidad Nacional de Córdoba para publicar en la Revista de la Facultad de Ciencias Médicas y realizar las traducciones necesarias al idioma inglés.

**Participación de los autores**

Quienes participaron en la concepción del diseño, recolección de la información y elaboración del manuscrito, son públicamente responsables de su contenido y aprobando su versión final.

of Leucocyte-rich and platelet-rich fibrin (L-PRF) in the treatment of the medication-related osteonecrosis of the jaws (MRONJ). *J Clin Exp Dent.* 2017 Aug 1;9(8):e1051-e1059. doi: 10.4317/jced.54154.

15. McLeod NM, Patel V, Kusanale A, Rogers SN, Brennan PA. Bisphosphonate osteonecrosis of the jaw: a literature review of UK policies versus international policies on the management of bisphosphonate osteonecrosis of the jaw. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2011 Jul;49(5):335-42. doi: 10.1016/j.bjoms.2010.08.005.
16. Ferlito S, Puzzo S, Palermo F, Verzi P. Treatment of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: presentation of a protocol and an observational longitudinal study of an Italian series of cases. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2012 Jul;50(5):425-9. doi: 10.1016/j.bjoms.2011.08.004.
17. Jennin F, Bousson V, Parlier C, Jomaah N, Khanine V, Laredo JD. Bony sequestrum: a radiologic review. *Skeletal Radiol.* 2011 Aug;40(8):963-75. doi: 10.1007/s00256-010-0975-4.
18. Vescovi P, Merigo E, Meleti M, Manfredi M, Fornaini C, Nammour S, Mergoni G, Sarraj A, Bagan JV. Conservative surgical management of stage I bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *Int J Dent.* 2014;2014:107690. doi: 10.1155/2014/107690.

**BIBLIOGRAFÍA**

1. Guelman R, Larroudé MS, Mansur JL, Sánchez A, Vega E, Belén M, et al. Osteonecrosis de los maxilares asociada a medicamentos (ONMM). 2020;16:22.
2. Marx RE, Sawatari Y, Fortin M, Broumand V. Bisphosphonate-induced exposed bone (osteonecrosis/osteopetrosis) of the jaws: risk factors, recognition, prevention, and treatment. *J Oral Maxillofac Surg.* 2005 Nov;63(11):1567-75. doi: 10.1016/j.joms.2005.07.010.
3. 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.* 2004 May;62(5):527-34. doi: 10.1016/j.joms.2004.02.004.
4. Slater LJ. Brush biopsy: false negative results. *J Oral Maxillofac Surg.* 2004 Jun;62(6):764. doi: 10.1016/j.joms.2004.03.006.
5. Kuroshima S, Sasaki M, Sawase T. Medication-related osteonecrosis of the jaw: A literature review. *J Oral Biosci.* 2019 Jun;61(2):99-104. doi: 10.1016/j.job.2019.03.005.
6. Ruggiero SL, Dodson TB, Fantasia J, Goodday R, Aghaloo T, Mehrotra B, O'Ryan F; American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw--2014 update. *J Oral Maxillofac Surg.* 2014 Oct;72(10):1938-56. doi: 10.1016/j.joms.2014.04.031.
7. Heifetz-Li JJ, Abdelsamie S, Campbell CB, Roth S, Fielding AF, Mulligan JP. Systematic review of the use of pentoxifylline and tocopherol for the treatment of medication-related osteonecrosis of the jaw. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2019 Nov;123(5):491-497.e2. doi: 10.1016/j.oooo.2019.08.004.
8. Ruggiero SL. Diagnosis and Staging of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am.* 2015 Nov;27(4):479-87. doi: 10.1016/j.coms.2015.06.008.
9. Saia G, Blandamura S, Bettini G, Tronchet A, Totola A, Bedogni G, Ferronato G, Nocini PF, Bedogni A. Occurrence of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw after surgical tooth extraction. *J Oral Maxillofac Surg.* 2010 Apr;68(4):797-804. doi: 10.1016/j.joms.2009.10.026.
10. Otto S, Tröltzsch M, Jambrovic V, Panya S, Probst F, Ristow O, Ehrenfeld M, Pautke C. Tooth extraction in patients receiving oral or intravenous bisphosphonate administration: A trigger for BRONJ development? *J Craniomaxillofac Surg.* 2015 Jul;43(6):847-54. doi: 10.1016/j.jcms.2015.03.039.
11. Katsarelis H, Shah NP, Dhariwal DK, Pazianas M. Infection and medication-related osteonecrosis of the jaw. *J Dent Res.* 2015 Apr;94(4):534-9. doi: 10.1177/0022034515572021.
12. Beth-Tasdogan NH, Mayer B, Hussein H, Zolk O. Interventions for managing medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ). En: *The Cochrane Collaboration, editor. Cochrane Database of Systematic Reviews.* Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2016. doi: 10.1002/14651858.CD012432.
13. Kim JW, Kim SJ, Kim MR. Leucocyte-rich and platelet-rich fibrin for the treatment of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: a prospective feasibility study. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2014 Nov;52(9):854-9. doi: 10.1016/j.bjoms.2014.07.256.
14. Cano-Durán JA, Peña-Cardelles JF, Ortega-Concepción D, Paredes-Rodríguez VM, García-Riart M, López-Quiles J. The role