

UCUENCA

Universidad de Cuenca

Facultad de Odontología

Osteonecrosis como complicación postquirúrgica en cirugía oral en pacientes sometidos a tratamientos con antirresortivos. Revisión de la literatura actual

Trabajo de titulación previo a la obtención del título de Odontólogo


Autor:

Silvana Efigenia Pintado Correa

Mercedes Curisisa Pichisaca Alvarez

Director:

Mario Esteban Calderón Calle

ORCID:  0000-0003-1320-2923

Cuenca, Ecuador

2023-10-04

Resumen

En la actualidad, la administración de medicamentos antirresortivos para el tratamiento de diferentes padecimientos relacionados con el tejido óseo, ha ido en aumento. Sin embargo, también pueden desencadenar complicaciones que nosotros como profesionales de la salud debemos conocer. Hoy en día existe mucha información acerca del tema por esto, es importante que tengamos información más relevante y concreta de fácil comprensión para un odontólogo de práctica general para detectar esta afectación tempranamente, valorando los riesgos y beneficios que conllevan dichos tratamientos, el objetivo de la presente revisión es realizar una síntesis comprensible de los aspectos más importantes sobre osteonecrosis mandibular relacionada con fármacos antirresortivos y los cuidados a tenerse en cuenta. Se realizó una búsqueda minuciosa en diferentes bases de datos: Pubmed, EBSCO, Science Direct, Scopus, Scielo. Siendo incluidos 27 artículos a partir del 2019, 2 artículos base, 1 guía clínica y 1 libro para la presente revisión. La osteonecrosis es una complicación que puede aparecer posterior a la administración de medicamentos antirresortivos como los bifosfonatos y denosumab utilizados en el tratamiento de enfermedades óseas, los administrados vía intravenosa han sido reportados mayormente con el desarrollo de ésta complicación, entre los factores de riesgo local desencadenantes predominan las exodoncias. El abordaje multidisciplinario es fundamental para el reconocimiento temprano de los pacientes predisponentes, brindando una atención oportuna y preventiva para disminuir así la gravedad de ésta complicación.

Palabras clave: osteonecrosis, bifosfonatos, complicaciones, cirugía oral, antirresortivos



El contenido de esta obra corresponde al derecho de expresión de los autores y no compromete el pensamiento institucional de la Universidad de Cuenca ni desata su responsabilidad frente a terceros. Los autores asumen la responsabilidad por la propiedad intelectual y los derechos de autor.

Repositorio Institucional: <https://dspace.ucuenca.edu.ec/>

Abstract

Currently, the administration of antiresorptive drugs for the treatment of different diseases related to bone tissue has been increasing. However, they can also trigger complications that we as health professionals should be aware of. Today there is a lot of information about the subject, for this reason, it is important that we have more relevant and concrete information that is easy to understand for a general practice dentist to detect this affectation early, assessing the risks and benefits that such treatments entail, the objective of the This review is to make a comprehensible synthesis of the most important aspects of osteonecrosis of the jaw related to antiresorptive drugs and the care to be taken into account. A thorough search was carried out in different databases: Pubmed, EBSCO, Science Direct, Scopus, Scielo. Being included 27 articles from 2019, 2 base articles, 1 clinical guide and 1 book for the present review. Osteonecrosis is a complication that can appear after the administration of antiresorptive drugs such as bisphosphonates and denosumad used in the treatment of bone diseases. Those administered intravenously have been reported mostly with the development of this complication, among the triggering local risk factors. extractions predominate. The multidisciplinary approach is essential for early recognition of predisposing patients, providing timely and preventive care to reduce the severity of this complication.

Keywords: osteonecrosis, bisphosphonates, complications, oral surgery, antiresorptives



The content of this work corresponds to the right of expression of the authors and does not compromise the institutional thinking of the University of Cuenca, nor does it release its responsibility before third parties. The authors assume responsibility for the intellectual property and copyrights.

Institutional Repository: <https://dspace.ucuenca.edu.ec/>

1. Introducción

Osteonecrosis de la mandíbula relacionada con bisfosfonatos (BRONJ, por sus siglas en inglés) se puede definir como una reacción adversa caracterizada por destrucción ósea progresiva de los maxilares (Bacci et al., 2021) debido al tratamiento actual o anterior con bifosfonatos (BF) o denosumab, la exposición de la mandíbula durante al menos 8 semanas y sin radioterapia previa de la mandíbula. (Heim et al., 2019) Los primeros casos de BRONJ fueron reportados en el 2003, posteriormente la Asociación Dental Americana propuso el nombre completo osteonecrosis de los maxilares (ONM) relacionada con agentes antirresortivos (ARONJ, por sus siglas en inglés) para la ONM relacionada con bifosfonatos (BP) o denosumab, en 2014, la Asociación Estadounidense de Cirujanos Orales y Maxilofaciales (AAOMS) propuso el nombre de "ONM relacionada con medicamentos (MRONJ, por sus siglas en inglés) para incluir la ONM causada por agentes antiangiogénicos y agentes antirresortivos, los agentes antiangiogénicos incluyen inhibidores de la tirosina quinasa, anticuerpos monoclonales humanos anti-VEGF (factor de crecimiento endotelial vascular) e inhibidores de mTOR (objetivo de rapamicina en mamíferos). (Shibahara, 2019) Sin embargo, en el presente estudio nos enfocamos en ONM relacionada con agentes antirresortivos aprobados para ser utilizados como tratamiento de enfermedades como el cáncer, hipercalcemia, mieloma múltiple, enfermedad de Paget. (Ruggiero et al., 2014; Mu et al., 2023) Los medicamentos intravenosos por consiguiente tienen mayor potencia. (Schwech et al., 2023; Otsuru et al., 2022) La patogénesis de la enfermedad es aun tema de discusión, se han formulado varias hipótesis: la inhibición del remodelado óseo producido por los bifosfonatos, las propiedades antiangiogénicas de estos fármacos y el papel de los microorganismos son los factores más probables. (Bacci et al., 2021) Las especies de *Actinomyces* están muy involucradas en el inicio y progresión de la enfermedad. (Taniguchi et al., 2020) En experimentos invitro se ha observado una disminución en la angiogénesis como respuesta en casos donde se administraba ácido zoledrónico además de niveles disminuidos de factor de crecimiento epitelial vascular circundante, afectando así al suministro vascular lo que puede explicar la aparición de esta afectación. (Fusco et al., 2022; Wick et al., 2022) La osteonecrosis en pacientes a los que se le administran bifosfonatos, puede surgir posterior a una infección, traumatismos, extracciones por lo tanto que estas condiciones potencian el riesgo de desarrollar osteonecrosis de la mandíbula. Estos medicamentos antirresortivos dan lugar a un impacto directo en la formación, diferenciación o función de los osteoclastos.(Ruggiero et al., 2022; Poxleitner et al., 2020; Sacco et al., 2023) La osteonecrosis perjudica de una manera significativa la calidad de vida del paciente y en algunos casos conduciendo relevantemente a la mortalidad. Esta condición se asocia con

problemas para tragar, alimentarse, masticar y hablar, así como la aparición de mucosa inflamada, sinusitis crónica entre otras. (Lončar Brzak et al., 2023)

Nuestro deber como profesionales de la salud es ayudar a detectar de forma temprana a los pacientes predisponentes, a través de la historia clínica, exámenes complementarios radiográficos y de laboratorio con el fin de evitar a medida de lo posible los factores de riesgo que predisponen a que dichos tratamientos puedan desencadenar esta complicación.

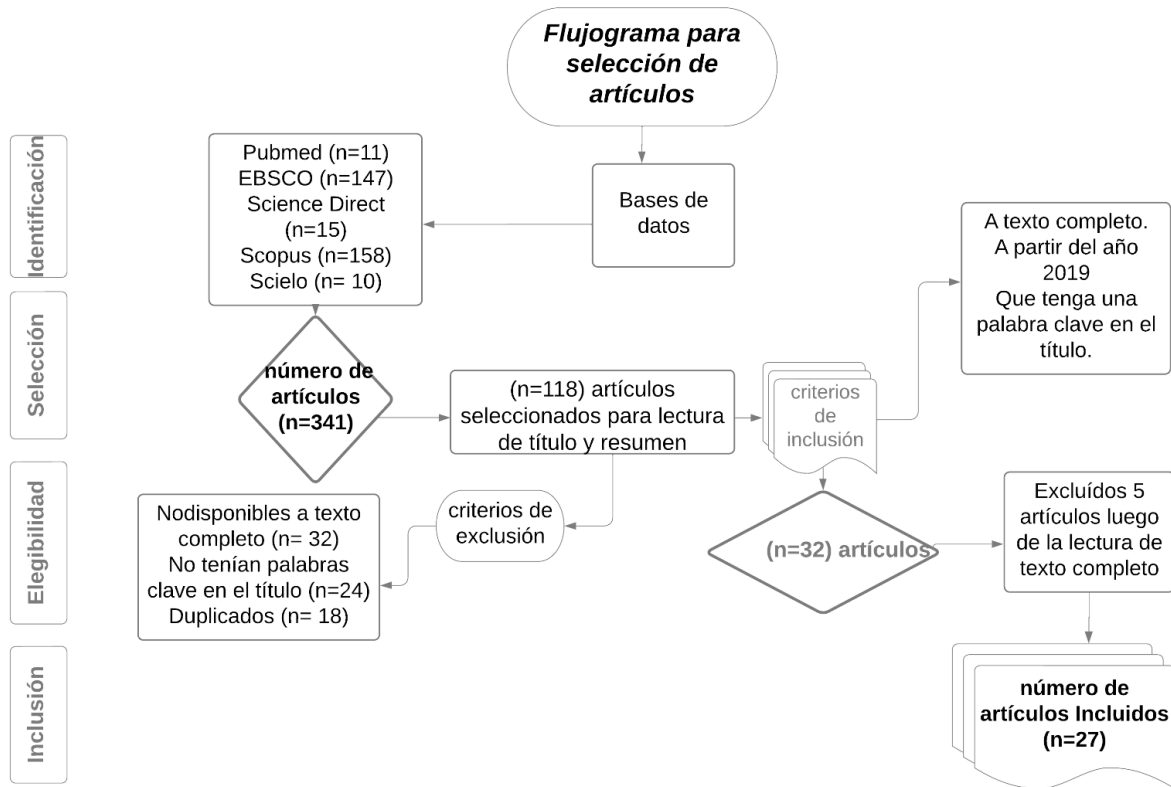
El objetivo de la presente revisión de literatura es realizar una síntesis comprensible de los aspectos más relevantes sobre osteonecrosis mandibular relacionada con fármacos antirresortivos bifosfonatos y denosumab.

2. Metodología

En el presente estudio de revisión integrativa de la literatura se incluyeron ensayos clínicos, estudios retrospectivos, descriptivos, experimentales, comparativos y revisiones sistemáticas; para la integración de conceptos, definiciones, revisión de evidencia relevante acerca del tema, desarrollando cada una de las etapas desde el planteamiento del problema, recolección, evaluación y análisis de los datos, para finalmente presentar los resultados obtenidos. (Crossetti, 2012) Se realizó una búsqueda minuciosa en diferentes bases de datos: Pubmed, EBSCO, Science Direct, Scopus, Scielo para la recuperación de diferentes artículos científicos sobre nuestro tema determinado, nos limitamos a la búsqueda de artículos a partir del año 2019, los artículos que cumplieron con los criterios y fueron incluidos en esta revisión fueron: artículos que tengan las palabras claves en el título y que tengan acceso a texto completo. Se emplearon las siguientes palabras clave y buscadores booleanos: (Biphosphonates) AND (post-surgical oral complications), (intraoperative AND complications AND bisphosphonate). Términos Mesh (bisphosphonates, osteonecrosis, Surgery, Oral, complications, Denosumab)

Se encontraron 341 artículos, de los cuales la mayoría de ellos quedaron excluidos luego de leer los temas quedando 118 artículos para lectura de título y resumen, seleccionamos los relacionados a nuestro tema de interés excluyéndose 86 de ellos, quedando 32 artículos que fueron leídos a texto completo de los cuales se excluyeron 5, finalmente los artículos incluidos para el desarrollo de este trabajo fueron 27 artículos que cumplieron con todos los criterios de (Fig. 1) También se incluyó 2 artículos base (2014, 2021), 1 guía clínica (2014) y un libro (2009) es importante aclarar que la bibliografía inferior al 2019 nos permitió obtener conceptos y clasificaciones base relacionado con el tema. Se utilizó el programa de Excel para gestionar la información obtenida.

Figura 1. Flujograma para la selección de los artículos incluidos en ésta revisión.



Fuente: autores (2023)

3. Resultados

3.1 Bifosfonatos

Los BP son fármacos que inhiben la reabsorción ósea dada por los osteoclastos y por otro lado disminuyen la apoptosis de osteoblastos y osteocitos. (Spanou et al., 2020; Contaldo et al., 2020) Han sido utilizados para tratar pacientes con enfermedades óseas, entre ellas: la osteoporosis, cáncer óseo metastásico, enfermedad de Paget, mieloma múltiple. (Mu et al., 2023; Ruggiero et al., 2022; Otsuru et al., 2022; Sacco et al., 2021.) Además se han utilizado para el control sintomático de osteogénesis imperfecta (OI). (Shibahara, 2019) así como para para aumentar la densidad ósea y disminuir la incidencia de fracturas óseas (Contaldo et al., 2020; Mu et al., 2023)

Químicamente los BP son compuestos sintéticos análogos estructurales al pirofosfato inorgánico, el cual actúa como un regulador endógeno del metabolismo óseo, contienen dos grupos fosfatos unidos mediante enlaces fosfoéster (P-C-P) lo que proporciona mayor resistencia a la acción de pirofosfatasas e hidrólisis. (Misch Carl E., 2009) Estos al administrarse vía oral o intravenosa (IV), se absorben en las superficies óseas y donde son liberados de forma lenta en la matriz ósea: aquí se unen a la hidroxiapatita lo que resulta en la inhibición de la actividad osteoclástica. Es por esto que la acción de los BP puede permanecer por años, incluso después de suspender su ingesta. (Contaldo et al., 2020). La incidencia de osteonecrosis es más alta con medicamentos administrados por vía intravenosa que con medicamentos orales (Seki et al., 2022) ya que son utilizados en dosis más altas

siendo un factor potencial, además dentro de los bifosfonatos el ácido zoledrónico está asociado a un mayor riesgo. (Coropciuc et al., 2023; Sacco et al., 2023)

3.1.1 Clasificación de los bifosfonatos

“Se clasifican según la cadena lateral del átomo de carbono de la estructura básica en BP de primera generación, como el etidronato, BP de segunda generación, como el alendronato, ibandronato y pamidronato, y BP de tercera generación, como el risedronato y el zoledronato”(Shibahara, 2019)

Los BP que contienen nitrógeno N-BP: pamidronato, zoledronato, alendronato, risendronato que inhiben la actividad de los osteoclastos por la vía del mevalonato, para evitar la formación de compuestos esenciales en la producción de proteínas de unión a trifosfato de guanosa (GTP); los BP no nitrogenados inhiben las enzimas dentro de las células que son dependientes del trifosfato de adenosina. Aquellos BF que incorporan nitrógeno en su composición elevan la potencia antirresortiva del medicamento. (Contaldo et al., 2020; Misch Carl E., 2009)

3.1.2 Mecanismo de acción

Los BP tienen una fuerte afinidad por la hidroxiapatita, por lo que alrededor del 50 % de los BP administrados son depositados en la matriz ósea donde permanecen durante mucho tiempo. (Shibahara, 2019) La vida media de los BF en sangre oscila entre 30 minutos y 2 horas, sin embargo una vez absorbidos pueden permanecer hasta 10 años en el tejido óseo, dependiendo del proceso fisiológico de recambio óseo. (Misch Carl E., 2009)

Los BP que contienen nitrógeno inhiben la vía metabólica del mevalonato, colesterol sintético e interrumpen la localización de varios factores de señalización en la membrana celular y la migración a sus proteínas diana, lo que impide la formación del citoesqueleto. Como resultado, el citoesqueleto de los osteoclastos se desintegra y el borde rugoso de los mismos desaparece, induciendo así al proceso llamado apoptosis. (Shibahara, 2019; Heimes et al., 2023)

3.2 Denosumab y su acción antirresortiva

Denosumab es un anticuerpo monoclonal contra el Ligando del Receptor Activador el Factor Nuclear kappa-B (RANKL) que actúa evitando la unión de RANKL a su receptor, con lo que se inhibe la diferenciación y la función de los osteoclastos. (Bansal, 2022). RANKL es producido por osteoblastos y células mesenquimales. Al mismo tiempo los osteoblastos y las células mesenquimales producen la osteoprotegerina del receptor señuelo RANKL (OPG), que inhibe la unión de RANKL a RANK. Por lo tanto, la diferenciación y función de los osteoclastos está regida por el equilibrio entre RANKL y OPG producido por los osteoblastos y las células mesenquimales. De esta manera se desarrolló un anticuerpo neutralizante de RANKL como fármaco (Denosumab) para suprimir la resorción ósea osteoclástica (Heimes et al., 2023; Shibahara, 2019)

3.3 Diferencias en las funciones antirresortivas entre BP y Denosumab

Los mecanismos antirresortivos de los BP y denosumab son completamente diferentes, sin embargo ambos actúan contra los osteoclastos, los BP almacenados en la matriz ósea, se

incorporan a los osteoclastos durante los procesos de reabsorción, posteriormente interrumpen las funciones del citoesqueleto induciendo a la apoptosis, suprimiendo así la reabsorción a través de la disfunción de los osteoclastos. Denosumab, por el contrario, suprime la función de la molécula RANKL, principal para la diferenciación y función de los osteoclastos, inhibiendo el proceso de reabsorción por supresión de la diferenciación, función y supervivencia de los osteoclastos. (Shibahara, 2019)

3.4 Diagnóstico

Para el diagnóstico y clasificación de la osteonecrosis, se han realizado varias reformas, en un principio se basaba en la presencia de hueso expuesto en cavidad oral durante más de 8 semanas. Sin embargo, en la actualidad se incluyen diagnósticos más tempranos en los que no es indispensable el hueso expuesto para su diagnóstico. (Bacci et al., 2021) pero se debe tener cuidado debido a que se puede caer en un diagnóstico falso positivo.

La osteonecrosis en etapas avanzadas puede llegar a afectar las estructuras adyacentes como una comunicación oroantral, daños al nervio dentario inferior. (Coropciuc et al., 2023) Actualmente, se debe tener en cuenta la clasificación y estrategias de tratamiento de los documentos de posición de la Asociación Estadounidense de Cirujanos Orales y Maxilofaciales (AAOMS) en 2007 y 2009, que posteriormente ha sido modificada en 2014 (Ruggiero et al., 2014). Tabla 1. Otros autores también han proporcionado información acerca de los hallazgos radiográficos según la estadificación de la osteonecrosis. Tabla 2

Tabla 1. Estadificación de la osteonecrosis y las diferentes estrategias de tratamiento.

Estadificación de osteonecrosis, hallazgos clínicos	Estrategias de tratamiento
Etapa 0: sin evidencia clínica de hueso necrótico pero hallazgos clínicos inespecíficos, cambios radiográficos y síntomas.	Manejo sistémico, incluido el uso de analgésicos y antibióticos.
Etapa 1: hueso expuesto y necrótico o fístulas que sondan al hueso en pacientes asintomáticos y sin evidencia de infección.	Enjuague bucal antibacteriano, seguimiento clínico trimestral, educación del paciente y revisión de las indicaciones para continuar terapia con bisfosfonatos.
Etapa 2: hueso expuesto y necrótico o fístulas que sondan al hueso asociado con infección evidenciada por dolor y eritema en la región del hueso expuesto con o sin drenaje purulento.	Tratamiento sintomático con antibióticos orales, enjuague buccal, antibacteriano oral, control de dolor y desbridamiento para aliviar la irritación e infección de los tejidos blandos.

<p>Etapa 3: hueso expuesto y necrótico o una fístula que sondea al hueso en pacientes con dolor, infección y 1 de los siguientes: hueso expuesto y necrótico que se extiende más allá de la región del hueso alveolar (es decir, borde inferior y rama en la mandíbula, seno maxilar y cigoma en el maxilar) que resulta en fractura patológica, fístula extraoral, comunicación oral antral u oral nasal u osteólisis que se extiende hasta el borde inferior de la mandíbula o el piso del seno.</p>	<p>Enjuague bucal antibacteriano, terapia antibiótica, control del dolor, desbridamiento quirúrgico o resección para paliación a largo plazo de la infección y dolor.</p>
---	---

Fuente: (Ruggiero et al., 2014).

Tabla 2. Estadificación y hallazgos de imagen.

Estadificación	Hallazgos de imagen
Nivel 0	Hueso alveolar esclerótico, engrosamiento y esclerosis de la lámina dura, alvéolo de extracción dental remanente.
Nivel 1	Hueso alveolar esclerótico, engrosamiento y esclerosis de la lámina dura, alvéolo de extracción dental remanente.
Nivel 2	Imagen mixta de osteosclerosis difusa/osteólisis de la mandíbula por hueso alveolar, engrosamiento del canal mandibular, reacción perióstica, sinusitis maxilar, formación de secuestros.
Nivel 3	Osteosclerosis/osteólisis del hueso circundante (pómulo, hueso palatino), fractura mandibular patológica y osteólisis que se extiende al suelo del seno maxilar.

Fuente: (Shibahara, 2019)

3.5 Pruebas de Laboratorio

“Los C-telopéptidos (CTx) son fragmentos de colágeno que se liberan durante el remodelado y recambio óseo. Los bifosfonatos disminuyen los niveles de CTx, por lo que se considera que la evaluación de los niveles séricos puede ser un indicador fiable del nivel de riesgo. (Tabla. 3) Esta prueba también recibe el nombre de C-telopéptido terminal colágeno tipo 1 C telopéptido” (Misch Carl E., 2009)

Tabla 3. Valoración del riesgo de laboratorio.

Valores de CTx sérico en (picogramos/mililitro)	Riesgo de osteonecrosis
300-600 (normal)	Ninguno

150-299	Ninguno o mínimo
101-149	Moderado
<100	Alto

Fuente (Misch Carl E., 2009)

3.6 Complicaciones en pacientes que se realizan cirugía oral

Una de las complicaciones en pacientes que toman bifosfonatos, es que no se cicatriza la herida y al no cicatrizar la herida da lugar a que se desarrolle osteonecrosis, más frecuente en de la mandíbula con un 73% y en maxilar con un 22,5% (Heimes et al., 2023), el 43% de osteonecrosis se debe a las extracciones dentales (Shibahara, 2019; Coropciuc et al., 2023) En un estudio in vitro encontraron que los bifosfonatos también afectan a otras células como los fibroblastos por estrés oxidativo, los cuales son fundamentales en los proceso de cicatrización de los tejidos. (Taniguchi et al., 2020).

3.7 Manejo odontológico

El paciente llega a la consulta odontológica para una exodoncia.

1. El profesional debe indagar la razón específica por la cual el paciente acude a la consulta y corroborar por medio de un examen clínico la sintomatología con el que el paciente acude a consulta. (Patricia & Rica, 2014)
2. En la historia clínica, por lo general los pacientes suelen omitir información acerca del medicamento que están ingiriendo o pueden confundir el bifosfonato con vitaminas para fortalecer los huesos. (Patricia & Rica, 2014)
3. Debe indagar acerca del motivo por el cual le administran la medicación, así como el tipo de bifosfonato, la vía de administración y el tiempo. Posteriormente valorar los riesgos de realizar exodoncias o no, como exámenes complementarios incluyendo radiográficos y de laboratorio. (Patricia & Rica, 2014)

Debido a que la capacidad de cicatrización del hueso expuesto a medicamentos antirresortivos se ve comprometida, la justificación para usar antibióticos posteriores a la extracción es proporcionar un entorno en el que la infección microbiana no interfiera con el proceso de cicatrización en el alvéolo de extracción. El antibiótico de elección debe ser uno que sea capaz de penetrar en el hueso; penicilina, amoxicilina (con o sin ácido clavulánico) y clindamicina son los agentes comúnmente utilizados. Sin embargo, hasta la fecha, no existe un consenso claro sobre el estándar de atención para realizar extracciones para prevenir la ONM en pacientes con riesgo de MRONJ (Sandhu et al., 2020)

En un estudio Ottesen et al. se basaron en un protocolo llamado Procedimiento Operativo Estándar Danés, en el que siguieron la siguiente orden: “Se inició profilaxis antibiótica 1 hora antes de la cirugía con tabletas de amoxicilina 1000 mg y ácido clavulánico 250 mg (inhibidores de betalactamasa) o clindamicina 600 mg en caso de alergia a la penicilina. La

profilaxis antibiótica se continuó durante 10 días después de la operación (tabletas de 500 mg de amoxicilina y 125 mg de clavulánico tres veces al día o tabletas de clindamicina de 300 mg tres veces al día en caso de alergia a la penicilina). La cavidad oral, incluido el sitio quirúrgico, se enjuagó con clorhexidina al 0,12% antes de la operación. Todos los pacientes fueron operados bajo anestesia local (Lidocaína 10 mg/mL, epinefrina 5 metrog/mL). Las extracciones quirúrgicas se realizaron mediante una incisión intrasulcular con 2 incisiones liberadoras. Después de traumatismos leves de extracción del diente, se suavizaron los bordes óseos afilados y se obtuvo el cierre de la herida de la mucosa sin tensión después de la movilización del colgajo. El sitio de extracción se limpió con solución salina estéril para eliminar los residuos y el empleo de sutura. El paciente recibió instrucciones postoperatorias orales y escritas. A los pacientes se les prescribió enjuague bucal con clorhexidina al 0,12% dos veces al día hasta la retirada de la sutura. Las suturas se retiraron aproximadamente 10 días después de la extracción dental” (Ottesen et al., 2022). En otro estudio el protocolo clínico para extracciones dentales en pacientes con riesgo de MRONJ incluyó: 1. realizar extracción dental atraumática, legrado suave del alvéolo, irrigación con solución salina y lograr el cierre primario cuando sea posible; 2. prescripción posterior a la extracción de amoxicilina 500 mg durante al menos 14 días (o un antibiótico alternativo de amplio espectro para pacientes alérgicos a la amoxicilina) y enjuagues con clorhexidina al 0,12% 2 veces al día hasta la curación completa del sitio de extracción. Se consideró una cobertura antibiótica sistémica adicional de 2 semanas con el mismo antibiótico si se observaron signos de infección en la visita de seguimiento. Se realizó un seguimiento postoperatorio de 2 semanas para asegurar una curación adecuada, con visitas de seguimiento adicionales programadas, según fuera necesario. Se evaluó a los pacientes en busca de signos de reepitelización/cierre de la encía, lo que indica curación; presencia de infección (eritema, inflamación o cualquier secreción purulenta); presencia de hueso necrótico expuesto; y reporte de dolor. (Sandhu et al., 2020)

3.8 Recomendaciones a tener en cuenta.

La AAOMS sugiere que las recomendaciones y cuidados se enfoquen en base al estadio de la lesión. (Altay M et al., 2020) En casos de pacientes en los que es inevitable una intervención quirúrgica se recomienda utilizar profilaxis antibiótica de amoxicilina más ácido clavulánico, alisado de rebordes y cierre de la herida, uso de enjuagues bucales, así como el uso de fibrina rica en leucocitos y plaquetas, lo cual mostró una reducción del riesgo de osteonecrosis. (Coropciuc et al., 2023) Otro estudio sugiere la administración de antioxidantes como N-acetilcisteína (NAC), metilxantina, pentoxifilina o tocoferol puede favorecer la cicatrización en estudio con roedores. (Taniguchi et al., 2020).

Aparte de seguir el protocolo clínico de la forma adecuada de una exodoncia atraumática, “el cierre primario del alveolo de extracción del diente con un colgajo mucoperiostico y la aplicación de fibrina rica en plaquetas (PRF) sin cierre primario posterior son igualmente efectivos para prevenir la osteonecrosis en pacientes bajo terapia antirresortiva”. (Poxleitner et al., 2020) El cierre primario de herida efectuando un colgajo mucoperiostico atraumático de los tejidos blandos, se hace con una incisión del periostio bucal con el cual el alveolo se cierra sin tensión, posteriormente una sutura para reaproximar el colgajo logrado así una completa cobertura mucosa del hueso. La concentración de las plaquetas autógenas consiste en suministrar una alta concentración de plaquetas en el espacio donde fue realizada la cirugía con el fin de mejorar la cicatrización en la región maxilofacial y oral, esto se efectúa con la aplicación de PRF (Poxleitner et al., 2020), la cual pertenece a la segunda generación de

concentrados de sangre, contiene: plaquetas, leucocitos, matriz de fibrina con proteínas plasmáticas, factores de crecimiento, entre ellos el factor de crecimiento epidérmico (EGF, por sus siglas en inglés), el factor transformante beta, el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), citosinas que son componentes necesarios en los procesos de reparación de tejidos, estos son preparados para cada paciente de forma individualizada, mediante procedimientos de centrifugación. Cuando se realiza a fuerzas de centrifugación menores la cantidad de plaquetas será mayor. Se debe tener en cuenta 3 parámetros en cuanto a la preparación de concentrados en sangre: 1. Revoluciones por minuto (rpm). 2. Fuerza centrífuga aplicada (RCF) y 3. El tiempo de centrifugación. Las ventajas de PRF se le atribuyen debido a su composición. Además los pacientes mostraron una reducción del dolor en los primeros días posterior a la extracción. (Al-Maawi et al., 2021) Esta técnica no requiere anticoagulantes, ni activadores químicos, este es un procedimiento fácil, rápido y económico. (Poxleitner et al., 2020) A continuación un protocolo descrito por Poxleitner et al:

- Los tubos de vidrio de 10 ml sin anticoagulante son usados para extraer sangre de las venas periféricas de las extremidades superiores.(Poxleitner et al., 2020)
- Los tubos son centrifugados a 1300rpm por 8min. (Poxleitner et al., 2020)
- Empleando pinzas estériles se obtiene el coágulo de PRF y son separados de las bases de glóbulos rojos con unas tijeras (Poxleitner et al., 2020)
- Posterior a esto, se comprime el coágulo sutilmente, obteniendo un tapón de PRF. (Poxleitner et al., 2020)
- Levemente se realiza el curetaje del alveolo, para llenarlo con tapones de PRF. (Poxleitner et al., 2020)
- Finalmente se estabiliza en tapón, con una sutura cruzada (Vicryl 4-0). (Poxleitner et al., 2020)

El uso de doxiciclina que con hidroxiapatita en (HADOX) seguido de una extracción dental tuvo un efecto positivo en la reparación ósea alveolar en un modelo de extracción dental-ratas con alto riesgo de MRONJ. Los resultados informaron que la asociación de doxiciclina (DOX) a hidroxiapatita (HA) redujo la necrosis en el momento del análisis y permitió una densidad de volumen óseo significativamente mayor que HA sin DOX. (Sacco et al., 2023) HA es un material bioactivo y biocompatible, utilizado en injertos óseos, también tiene gran afinidad por sustancias biológicas como proteínas, enzimas, células, adicionalmente se usó como fármaco, en la prevención y control de procesos inflamatorios, infecciones crónicas, logrando la curación endógena de defectos óseos. Mientras que la DOX tiene una acción antimicrobiana pues esta inhibe la síntesis de proteína microbiana, proporcionando beneficios en la regeneración ósea por su propiedad inhibidora de inflamación y osteoclastogénesis. Pues de esta manera la combinación de las 2 reducen el desarrollo de osteonecrosis post exodoncia. (Sacco et al., 2023). Características de HADOX:

- Antiinflamatorio
- Inhibidor de osteoclastos

- Estimulador de fibroblastos
- Anticolágenolítico
- Antimicrobiano (Sacco et al., 2023)

Tabla 4. Características de algunos de los estudios incluidos

TÍTULO	AUTOR Y AÑO	DISEÑO METODOLÓGICO	REVISTA	OBJETIVOS	IMPORTANTE
Osteonecrosis de la mandíbula relacionada con agentes antirresortivos (ARONJ): un giro del destino en el hueso	Shibahara (2019)	Descriptivo	Prensa médica de la Universidad de Tohoku	Analizar el concepto de MRONJ centrándose en los agentes antirresortivos y el estado de osteonecrosis de la mandíbula relacionada con bisfosfonatos (BRONJ) en Japón.	Los BP tienen una fuerte afinidad por la hidroxiapatita, de modo que aproximadamente el 50 % de los BP administrados se acumulan en la matriz ósea y se retienen allí durante mucho tiempo. S
Osteonecrosis de los maxilares relacionada con bisfosfonatos y procedimientos de cirugía dental en niños y jóvenes con osteogénesis imperfecta: una revisión sistemática	Contaldo. M et.al. (2020)	Una revisión sistemática	Elsevier Masson	Realizar una revisión sistemática sobre la ocurrencia de BRONJ después de la cirugía dental en la población pediátrica en tratamiento con BF para la osteogénesis imperfecta (OI).	Todos los BP son análogos estructurales de los pirofosfatos y, cuando se administran por vía oral o intravenosa (IV), se absorben en las superficies óseas y se liberan lentamente en la matriz ósea: aquí se unen a la

					hidroxiapatita e inhiben la actividad osteoclástica. Por lo tanto, la acción de los BP puede durar muchos años, incluso después de suspender el medicamento
Extracciones dentales en pacientes bajo tratamiento antirresortivo para la osteoporosis : cierre primario del alvéolo de extracción con un colgajo mucoperiostíco versus aplicación de fibrina rica en plaquetas para la prevención de la osteonecrosis mandibular relacionada con agentes antirresortivos	Poxleitner.P (2020)	Estudio comparativo	Revista de Cirugía Craneo-Maxilo-Facial	Comparar el cierre primario del alveolo de extracción con la aplicación de fibrina rica en plaquetas (PRF) sin cierre primario posterior para la prevención de la osteonecrosis de la mandíbula (ONM) en pacientes a los que se les administró tratamiento antirresortivo para la osteoporosis	Esta investigación sugiere que el cierre primario del alveolo de extracción del diente con un colgajo mucoperiostíco y la aplicación de PRF sin cierre primario posterior son igualmente efectivos para prevenir la ONM en pacientes bajo terapia antirresortiva para osteoporosis.
Uso de Hidroxiapatita Cargada con Doxiciclina	Sacco. R et al. (2022)	Experimental	<ul style="list-style-type: none"> <u>Medicina (Ka)</u> 	Evaluar la eficacia de la doxiciclina que contiene hidroxiapatita	Uso de HADOX seguido de una extracción dental tiene un

<p>(HADOX) en Cirugía Dentoalveolar como Protocolo Terapéutico de Reducción de Riesgo en Sujetos Tratados con Diferentes Dosis de Bisfosfonatos</p>			<p><u>una</u> <u>s)</u></p>	<p>(HADOX) en ratas con desarrollo de MRONJ de alto riesgo.</p>	<p>efecto positivo en la reparación del hueso alveolar en un modelo de extracción dental en ratas con alto riesgo de MRONJ.</p>
<p>Extracciones dentales en pacientes con cáncer que reciben dosis altas de medicación antirresortiva : un ensayo clínico aleatorizado de viabilidad de suspensión del fármaco versus continuación del fármaco</p>	<p>Ottesen. et al. (2022)</p>	<p>Ensayo clínico</p>	<p>Cirugía oral</p>	<p>Evaluar el impacto de una suspensión del fármaco AR en dosis altas en relación con la extracción dental quirúrgica en el desarrollo de MRONJ</p>	<p>1. Grupo de prueba: vacaciones de medicamentos durante 4 meses (1 mes antes de la operación a 3 meses después de la operación) 2. Grupo de control: Continuación de dosis altas de AR durante todo el período de prueba.</p>
<p>Cambios del hueso mandibular relacionados con fármacos antirresortivos</p>	<p>Heim et al. (2019)</p>	<p>Comparativo</p>	<p>Radiología Dentomaxilofacial</p>	<p>Investigar, en qué grado los bisfosfonatos (pb) y denosumab (db) induce cambios en la densidad</p>	<p>La comparación mostró hueso esponjoso significativamente más denso en los pacientes</p>

densidad en pacientes con osteonecrosis mandibular relacionada con medicamentos.				ósea que se pueden determinar a partir del diagnóstico de TC de rutina.	tratados con bifosfonatos que con denosumab y el grupo de referencia.
Osteonecrosis de la mandíbula en Atención odontológica primaria: Reconocimiento y referencia.	Burns & Patel. (2022)	Descriptivo	Revista Dental Primaria	Actualizar el conocimiento del lector sobre MRONJ y ORN	Actualmente, no existe cura garantizada para la MRONJ y la guía internacional respalda un enfoque conservador y el manejo de síntoma por lo que es importante el reconocimiento temprano de la complicación.
Factores de riesgo asociados con la aparición de osteonecrosis relacionada con medicamentos de la mandíbula en pacientes	Wick et al. (2022)	Estudio Retrospectivo	Investigaciones Clínicas Orales.	Identificar los factores de riesgo que influyen en la aparición de MRONJ.	La terapia con corticoides junto con factores de riesgo locales presentaron un impacto significativo en la aparición de MRONJ.

tratados con denosumab.					
<p>Incidencia y factores de riesgo relacionados con medicamentos</p> <p>osteonecrosis después de la extracción dental en pacientes con cancer. Una revisión sistemática.</p>	Schwech et al. (2022)	Revisión Sistemática	Investigación Dental Clínica y Experimental.	<p>Evaluar la incidencia de MRONJ después de extracciones dentales en pacientes con cáncer y tratados con dosis altas de bifosfonatos y denosumab.</p>	<p>El cociente de riesgos para la medicación intravenosa en dosis altas en comparación con la administración oral en dosis bajas fue de 14,6.</p>
<p>R</p> <p>riesgo de osteonecrosis de la mandíbula relacionada con medicamentos después de extracciones dentales</p> <p>en pacientes que reciben agentes antirresortivos: un estudio</p>	Coropciuca et al. (2023)	Estudio retrospectivo	Bone	<p>Estudiar la incidencia y los factores de riesgo específicos para el desarrollo y evolución de MRONJ después de una extracción dental.</p>	<p>Las variables que se evaluaron para una posible asociación con el desarrollo de MRONJ incluyen: tabaquismo, tipo de antirresortivo y exposición, entorno quirúrgico (infeccioso o no infeccioso), profilaxis con antibióticos, terapia con</p>

retrospectivo de 240 pacientes.					antibióticos. Uso de fibrina rica en plaquetas y el tiempo desde la última administración del agente antirresortivo antes a la extracción.
---------------------------------	--	--	--	--	--

Fuente: autores 2023

4. Discusión

A pesar de que el recambio óseo es un proceso fisiológico que se produce a nivel general del esqueleto, Bansal señala que la osteonecrosis solamente ocurre a nivel de maxilar y mandíbula. (Bansal, 2022). Otros estudios señalan que aparece con más frecuencia en la mandíbula. (Shibahara et al. 2019) La potencia de la BP es un factor importante en el desarrollo de BRONJ. Estudios señalan que el ácido zoledrónico es el BP más potente, por lo tanto posee el mayor riesgo de desarrollo de BRONJ. (Spanou et al., 2020; Coropciuc et al., 2023; Sacco et al., 2023) seguido por el ácido pamidrónico. Otro factor importante relacionado con la medicación es la duración del tratamiento de BP, incluso en BP menos potentes, aumentando sustancialmente después de 5 años el riesgo de BRONJ. (Spanou et al., 2020)

Para determinar los factores de riesgo, se debe tomar en cuenta la condición sistémica, presencia de enfermedades, medicamentos administrados aparte del antiresortivo, así como la edad del paciente y local a nivel de cavidad oral, focos de infección, uso de aparatos protésicos. Dentro de los factores de riesgo general en un estudio se menciona que el hábito del tabaco se considera como uno de los factores que aumenta el riesgo de padecer osteonecrosis. (Coropciuc et al., 2023)

La Asociación Estadounidense de Cirujanos Orales y Maxilofaciales (AAOMS) y varios documentos de posición evitan la extracción dental en pacientes con dosis altas de antirresortivos (AR). No obstante, la extracción dental no siempre se puede evitar, pues la inflamación preexistente como periodontitis, enfermedad periapical y mayormente la extracción dental son un factor de riesgo potencial para el desarrollo de osteonecrosis. (Ottesen et al., 2022; Pick et al., 2021)

Dentro de las medidas preventivas es el abordaje mediante un colgajo mucoperióstico para el cierre primario del alveolo, pues esto puede proporcionar una barrera hacia la cavidad bucal, para impedir la exposición prolongada a las bacterias creando un espacio protegido para la regeneración ósea. (Poxleitner et al., 2020) Sin embargo este procedimiento puede requerir tiempo adicional, y puede ser más invasivo, por lo que requiere mayor manipulación de la mucosa oral, también la incisión perióstica podría aumentar el riesgo de hemorragia intra y posoperatoria, así mismo puede reducir la profundidad vestibular, factor que puede dificultar gravemente la rehabilitación dental. Más recientemente, se ha propuesto la aplicación de

concentrados autólogos de plaquetas (APC) como medida alternativa para la prevención y tratamiento de la ARONJ. (Poxleitner et al., 2020)

Autores señalan que para evitar riesgos de desarrollar osteonecrosis posterior a una exodoncia dental, la técnica a realizar debe ser atraumática, seguida por un legrado suave de alveolo, alisado postoperatorio de los bordes óseos afilados.(Spanou et al., 2020) (Poxleitner et al., 2020) La medicina regenerativa ha tratado de desarrollar materiales con el fin de promover la reconstrucción de tejidos y conceder una mejor cicatrización, para esto utilizan la combinación de hidroxiapatita (HA) y doxiciclina (DOX), dando lugar a HADOX que tiene por objetivo la reparación ósea alveolar en vivo, experimento que fue realizada en ratas, a las que se le sometieron a diferentes tipos de bifosfonatos y dió como resultado la reducción de desarrollar MRONJ posterior a una extracción dental, (Sacco et al., 2023) mientras que en otros estudios señalan que hay una falta de evidencia por limitaciones en los estudios y la cobertura antibiótica es un poco empírica sobre todo en el caso de pacientes medicados con denosumab, por falta de evidencia. (Cabras et al., 2021).

Estudios señalan que en los casos en de un tratamiento quirúrgico inevitable, se debería considerar la suspensión del medicamento, sin embargo también se menciona que la vida media de los bifosfonatos está entre los 10 y 12 años encontrándose presente en los procesos de remodelación ósea, mientras que el denosumab tiene una vida media de 25, 4 días, reduciendo entre 4 a 6 meses a sus niveles insignificantes. (Shibahara, 2019; Heim et al., 2019; Ottesen et al., 2020) Por lo tanto es importante tener en cuenta estas consideraciones al momento de decidir la suspensión de uno y otro fármaco antirresortivo.

5. Conclusión

Para reducir la incidencia de la osteonecrosis como complicación es importante tener en cuenta las medidas de prevención, entre ellas: uso de una técnica atraumática, alisado posoperatorio de los bordes óseos afilados, la realización de profilaxis perioperatoria, cierre primario con colgajo mucoperióstico y sin cierre primario con la aplicación de PRF como coadyuvante en la regeneración de tejidos. Es necesaria una atención multidisciplinaria entre médico y odontólogo, pues el paciente debe ser considerado como un todo y tiene el derecho a recibir toda la información incluidos los riesgos y beneficios que se conseguirán con esta terapia. Está claro que nosotros como odontólogos no estamos indicados para suspender este tipo de medicamentos; sin embargo, instamos al personal médico indicado para administrarlos, se lo haga debidamente analizando a cada paciente de forma individual.

Se sugiere que trabajos futuros estén más enfocados en las directrices para un diagnóstico temprano, que aporten mayor conocimiento en lo que respecta al uso de estos medicamentos ya que hoy en día son de alta demanda debido a su aprobación en el uso como tratamiento de múltiples enfermedades.

Referencias

- Al-Maawi, S., Becker, K., Schwarz, F., Sader, R., & Ghanaati, S. (2021). Efficacy of platelet-rich fibrin in promoting the healing of extraction sockets: a systematic review. *International Journal of Implant Dentistry*, 7(1). <https://doi.org/10.1186/s40729-021-00393-0>
- Altay M, Radu, A., Pack, S. E., Yıldırım, N., Flores-Hidalgo, A., Baur, D. A., & Quereshy, F. A. (2020). Medication-related osteonecrosis of the jaw: An institution's experience. *Cranio - Journal of Craniomandibular and Sleep Practice*, 38(5), 333–341. <https://doi.org/10.1080/08869634.2018.1528711>
- Bacci, C., Cerrato, A., Dotto, V., Zambello, R., Barilà, G., Liço, A., Semenzato, G., Stellini, E., & Zanette, G. (2021). The importance of alliance between hematologists and dentists: A retrospective study on the development of bisphosphonates osteonecrosis of the jaws (bronj) in multiple myeloma patients. *Dentistry Journal*, 9(2). <https://doi.org/10.3390/dj9020011>
- Bansal, H. (2022). Medication-related osteonecrosis of the jaw: An update. In *National Journal of Maxillofacial Surgery* (Vol. 13, Issue 1, pp. 5–10). Wolters Kluwer Medknow Publications. https://doi.org/10.4103/njms.NJMS_236_20
- Burns, M., & Patel, V. (2022). Osteonecrosis of the jaw in primary dental care: Recognition and referral. *Primary Dental Journal*, 11(3), 108–116. <https://doi.org/10.1177/20501684221112512>
- Cabras, M., Gambino, A., Broccoletti, R., Sciascia, S., & Arduino, P. G. (2021). Lack of evidence in reducing risk of mronj after teeth extractions with systemic antibiotics. In *Journal of Oral Science* (Vol. 63, Issue 3, pp. 217–226). Nihon University, School of Dentistry. <https://doi.org/10.2334/josnusd.21-0016>
- Contaldo, M., Luzzi, V., Ierardo, G., Raimondo, E., Boccellino, M., Ferati, K., Bexheti-Ferati, A., Inchingolo, F., Di Domenico, M., Serpico, R., Polimeni, A., & Bossù, M. (2020). Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws and dental surgery procedures in children and young people with osteogenesis imperfecta: A systematic review. In *Journal of Stomatology, Oral and Maxillofacial Surgery* (Vol. 121, Issue 5, pp. 556–562). Elsevier Masson s.r.l. <https://doi.org/10.1016/j.jormas.2020.03.003>
- Coropciuc, R., Coopman, R., Garip, M., Gielen, E., Politis, C., Van den Wyngaert, T., & Beuselinck, B. (2023). Risk of medication-related osteonecrosis of the jaw after dental extractions in patients receiving antiresorptive agents — A retrospective study of 240 patients. *Bone*, 170. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2023.116722>
- Crossetti, M. (2012). Revisión integrativa de la investigación en enfermería, el rigor científico que se le exige. 33(2), 10–11.
- Fusco, V., Campisi, G., Carcieri, P., Fagioli, F., Bertetto, O., Mignogna, M. D., & Bedogni, A. (2022). ONJ (MRONJ) Update 2021—Osteonecrosis of Jaw Related to Bisphosphonates and Other Drugs—Prevention, Diagnosis, Pharmacovigilance, Treatment: A 2021 Web Event. *Oral*, 2(2), 137–147. <https://doi.org/10.3390/oral2020014>

Heim, N., Gotz, W., Kramer, F. J., & Faron, A. (2019). Antiresorptive drug-related changes of the mandibular bone density in medication-related osteonecrosis of the jaw patients. *Dentomaxillofacial Radiology*, 48(8). <https://doi.org/10.1259/dmfr.20190132>

Heimes, D., Mark, N. A., Kuchen, R., Pabst, A., Becker, P., Kyyak, S., Thiem, D. G. E., Schulze, R., & Kämmerer, P. W. (2023). Evaluation of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw (MRONJ) in Terms of Staging and Treatment Strategies by Dental Students at Different Educational Levels. *Medicina (Lithuania)*, 59(2). <https://doi.org/10.3390/medicina59020252>

Lončar Brzak, B., Horvat Aleksijević, L., Vindiš, E., Kordić, I., Granić, M., Vidović Juras, D., & Andabak Rogulj, A. (2023). Osteonecrosis of the Jaw. In *Dentistry Journal* (Vol. 11, Issue 1). MDPI. <https://doi.org/10.3390/dj11010023>

Misch Carl E. (2009). *Implantología Contemporánea* (Tercera edición). 2009.

Mu, H., Pang, Y., Liu, L., Liu, J., & Liu, C. (2023). Clinical values of serum Semaphorin 4D (Sema4D) in medication-related osteonecrosis of the jaw. *European Journal of Medical Research*, 28(1), 140. <https://doi.org/10.1186/s40001-023-01095-6>

Otsuru, M., Soutome, S., Hayashida, S., Rokutanda, S., Yanamoto, S., & Umeda, M. (2022). A preliminary clinical study of segmental mandibulectomy on medication-related osteonecrosis of the jaw. *Journal of Dental Sciences*, 17(1), 444–450. <https://doi.org/10.1016/j.jds.2021.07.029>

Ottesen, C., Schiodt, M., & 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. In *Heliyon* (Vol. 6, Issue 4). Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2020.e03795>

Ottesen, C., Schiodt, M., Jensen, S. S., Kofod, T., & Gotfredsen, K. (2022). Tooth extractions in patients with cancer receiving high-dose antiresorptive medication: a randomized clinical feasibility trial of drug holiday versus drug continuation. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology*, 133(2), 165–173. <https://doi.org/10.1016/j.oooo.2021.06.003>

Patricia, L.-U., & Rica, C. (2014). Prevención de la osteonecrosis de maxilares inducida por bifosfonatos: guía para el odontólogo general. *Revisión Bibliográfica*. In *Rev. Cient. Odontol* (Vol. 10, Issue 1).

Pick, E., Leuenberger, N., Kuster, I., Stutzmann, N. S., Stadlinger, B., & Valdec, S. (2021). Evaluation of preventive treatment protocols for patients under antiresorptive therapy undergoing tooth extraction at a swiss university clinic. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 18(18). <https://doi.org/10.3390/ijerph18189924>

Poxleitner, P., Steybe, D., Kroneberg, P., Ermer, M. A., Yalcin-Ülker, G. M., Schmelzeisen, R., & Voss, P. J. (2020). Tooth extractions in patients under antiresorptive therapy for osteoporosis: Primary closure of the extraction socket with a mucoperiosteal flap versus application of platelet-rich fibrin for the prevention of antiresorptive agent-related osteonecrosis of the jaw. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery*, 48(4), 444–451. <https://doi.org/10.1016/j.jcms.2020.02.006>

Ruggiero, S. L., Dodson, T. B., Aghaloo, T., Carlson, E. R., Ward, B. B., & Kademani, D. (2022). American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons' Position Paper on Medication-Related Osteonecrosis of the Jaws—2022 Update. In *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* (Vol. 80, Issue 5, pp. 920–943). W.B. Saunders. <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. (2014). American association of oral and maxillofacial surgeons position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw - 2014 update. In *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* (Vol. 72, Issue 10, pp. 1938–1956). W.B. Saunders. <https://doi.org/10.1016/j.joms.2014.04.031>

Sacco, R., Sartoretto, S. C., de Brito Resende, R. F., de Albuquerque Calasans-Maia, J., Rossi, A. M., de Souza Lima, V. H., de Almeida Barros Mourão, C. F., Granjeiro, J. M., Yates, J., & Calasans-Maia, M. D. (2023). The Use of Hydroxyapatite Loaded with Doxycycline (HADOX) in Dentoalveolar Surgery as a Risk-Reduction Therapeutic Protocol in Subjects Treated with Different Bisphosphonate Dosages. *Medicina (Lithuania)*, 59(1). <https://doi.org/10.3390/medicina59010046>

Sacco, R., Woolley, J., Yates, J., Calasans-Maia, M., Akintola, O., & Patel, V. (2021). The role of antiresorptive drugs and medication-related osteonecrosis of the jaw in nononcologic immunosuppressed patients: A systematic review. *Journal of Research in Medical Sciences*, 26(1). https://doi.org/10.4103/jrms.JRMS_794_20

Sandhu, S., Salous, M. H., Sankar, V., Margalit, D. N., & Villa, A. (2020). Osteonecrosis of the jaw and dental extractions: A single-center experience. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology*, 130(5), 515–521. <https://doi.org/10.1016/j.oooo.2020.07.001>

Schwech, N., Nilsson, J., & Gabre, P. (2023). Incidence and risk factors for medication-related osteonecrosis after tooth extraction in cancer patients—A systematic review. In *Clinical and Experimental Dental Research* (Vol. 9, Issue 1, pp. 55–65). John Wiley and Sons Inc. <https://doi.org/10.1002/cre2.698>

Seki, K., Kaneko, T., Kamimoto, A., Wada, M., Takeuchi, Y., Furuchi, M., & Inuma, T. (2022). Medication-related osteonecrosis of the jaw after tooth extraction in patients receiving pharmaceutical treatment for osteoporosis: A retrospective cohort study. *Journal of Dental Sciences*, 17(4), 1619–1625. <https://doi.org/10.1016/j.jds.2022.03.014>

Shibahara, T. (2019). Antiresorptive agent-related osteonecrosis of the jaw (ARONJ): A twist of fate in the bone. *Tohoku Journal of Experimental Medicine*, 247(2), 75–86. <https://doi.org/10.1620/tjem.247.75>

Spanou, A., Nelson, K., Ermer, M. A., Steybe, D., Poxleitner, P., & Voss, P. J. (2020). Primary wound closure and perioperative antibiotic therapy for prevention of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw after tooth extraction. *Quintessence International* (Berlin, Germany : 1985), 51(3), 220–228. <https://doi.org/10.3290/j.qi.a43949>

Taniguchi, N., Osaki, M., Onuma, K., Ishikawa, M., Ryoke, K., Kodani, I., & Okada, F. (2020). Bisphosphonate-induced reactive oxygen species inhibit proliferation and migration of oral

fibroblasts: A pathogenesis of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *Journal of Periodontology*, 91(7), 947–955. <https://doi.org/10.1002/JPER.19-0385>

Wick, A., Bankosegger, P., Otto, S., Hohlweg-Majert, B., Steiner, T., Probst, F., Ristow, O., & Pautke, C. (2022). Risk factors associated with onset of medication-related osteonecrosis of the jaw in patients treated with denosumab. *Clinical Oral Investigations*, 26(3), 2839–2852. <https://doi.org/10.1007/s00784-021-04261-4>