

## PRESENTACIÓN DE CASO

# Osteonecrosis mandibular: hallazgos clínicos e imagenológicos en un paciente tratado con denosumab

## *Mandibular osteonecrosis: clinical and imaging findings in a patient treated with denosumab*

Adel Martínez Martínez<sup>1</sup> ✉ , Lisette Ortiz Peniche<sup>1</sup> , Tomás Madrid Bellio<sup>1</sup> , Astrid Natalia Rojas Galvis<sup>4</sup> ,  
Jhorman Valenzuela Salazar<sup>1</sup> 

### RESUMEN

**Introducción:** La administración de bifosfonatos y medicamentos antiangiogénicos en pacientes con cáncer es un esquema terapéutico usual en oncología. Existen reportes de osteonecrosis de los maxilares en pacientes sometidos a este esquema de tratamiento, luego de realizar un procedimiento dental invasivo.

**Objetivo:** A partir de las características clínicas e imagenológicas de la patología, ilustrar al odontólogo sobre los medicamentos para el tratamiento del cáncer, susceptibles de generar osteonecrosis de los maxilares.

**Presentación de caso:** Paciente masculino de 89 años, con cáncer de próstata tratado con denosumab, que desarrolló osteonecrosis del maxilar inferior posterior a una extracción dental. Es de vital importancia que el odontólogo identifique los medicamentos, factores de riesgo y las medidas para minimizar el riesgo de osteonecrosis de los maxilares en pacientes susceptibles.

**Palabras clave:** bifosfonatos; osteonecrosis de los maxilares; denosumab; extracción dental.

### ABSTRACT

**Introduction:** The administration of bisphosphonates and antiangiogenic drugs in cancer patients is a usual therapeutic scheme in oncology. There are reports of osteonecrosis of the jaws in patients undergoing this treatment scheme, after performing an invasive dental procedure.

**Objective:** Show the dentist from the clinical and imaging characteristics of the pathology on the drugs for the treatment of cancer sensitivity to generate osteonecrosis of the jaws.

**Case presentation:** An 89-year-old male patient with prostate cancer treated with denosumab developed osteonecrosis of the lower jaw after tooth extraction. It is vitally important that the dentist identifies medications, risk factors and measures to minimize the risk of osteonecrosis of the jaws in sensitivity patients.

**Key words:** bisphosphonates; osteonecrosis of the jaws; denosumab; tooth extraction.

## INTRODUCCIÓN

Marx en 2003<sup>(1)</sup> describió una serie de casos de pacientes con osteonecrosis de los maxilares que consumían bifosfonatos (BF). Desde ese momento se han reportado muchos casos que relacionan la necrosis de los maxilares con pacientes sometidos a tratamientos antirresortivos (BF e inhibidores RANKL: denosumab) y antiangiogénicos utilizados en la terapia oncológica (Bevacizumab, Sunitinib, Sorafenib, Pazopanib, Axitinib).

Actualmente se denomina osteonecrosis de los maxilares asociada a medicamentos (OMAM), para incluir los casos de osteonecrosis que se presentan en los pacientes consumidores de otros medicamentos diferentes a los bifosfonatos.<sup>(2)</sup> La OMAM fue definida por la Sociedad Americana para la Investigación Ósea y Mineral en 2007 como la presencia de hueso expuesto en la región maxilofacial, sin cicatrizar después de 8 semanas, en pacientes que no han recibido radiación en la región craneofacial.<sup>(3)</sup> La Asociación Americana de Cirugía Oral y Maxilofacial (AAOMS, por sus siglas en inglés) en 2014<sup>(4)</sup> propuso una actualización con los criterios antes mencionados, y la condición de que el paciente es-

tuviera en tratamiento actual o previo con terapias antirresortivas y/o agentes antiangiogénicos, y que el hueso expuesto por más de 8 semanas estuviese relacionado con la presencia intraoral o extraoral de fístulas durante ese mismo lapso. La AAOMS adiciona la presencia de una fístula sin hueso expuesto, aceptando lo innecesario de la presencia de exposición ósea como señal de la enfermedad. Así mismo sugiere considerar susceptible de producir una necrosis maxilar a todo paciente que vaya a ser sometido a un procedimiento dental que involucre hueso y consuma antirresortivos (bifosfonatos e inhibidores RANKL), o esté bajo tratamiento antiangiogénico para el cáncer de mama, próstata, cerebro y pulmón (Bevacizumab, Sunitinib, Sorafenib, Pazopanib, Axitinib). En los casos anteriormente mencionados se reporta una incidencia estimada del 1 % al 15 %.<sup>(5,6)</sup> En la mayoría de los pacientes reportados la osteo-

Recibido: 01/09/2020  
Aceptado: 01/04/2022

<sup>1</sup>Universidad de Cartagena, Facultad de Odontología, Departamento de Medicina Oral, Grupo GITOU. Cartagena, Colombia.



necrosis se presenta en maxilar inferior, sector posterior, y como consecuencia de un procedimiento dental que involucre hueso (78 %). Solo en un pequeño caso no se halla causa de la osteonecrosis, en otros no existe exposición ósea, por lo que los hallazgos radiográficos tempranos como la esclerosis ósea evitan un diagnóstico tardío y de pobre pronóstico.<sup>(7,8)</sup>

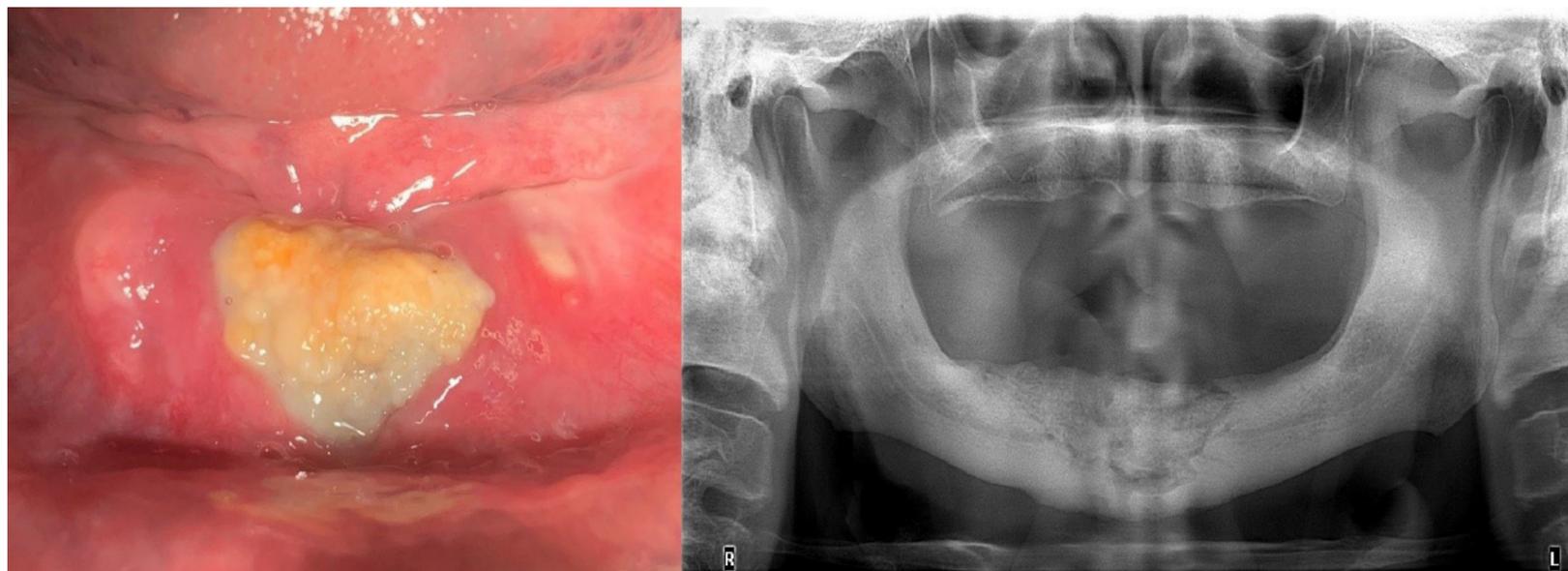
Los autores presentan el caso de un paciente con cáncer de próstata tratado con denosumab que desarrolló osteonecrosis de los maxilares. Su objetivo es ilustrar al odontólogo sobre los medicamentos para el tratamiento del cáncer susceptibles de generar osteonecrosis de los maxilares, identificando las características clínicas e imagenológicas de la patología.

## PRESENTACIÓN DEL CASO

Paciente masculino de 89 años que acude a la consulta por presentar exposición ósea en la mandíbula. Como antecedentes de importancia el paciente refirió estar bajo tratamiento intravenoso (IV) con ácido ibandronico, docetaxel, dexametasona, pegfilgrastim, fosaprepitant y ondasetron. Este tratamiento es parte del esquema terapéutico para el cáncer de próstata (estadio IV), diagnosticado hace 5 años, y por haber sido sometido a una extracción de canino mandibular izquierdo hace 3 meses, momento desde el cual empezó a presentarse la exposición ósea por la que consulta.

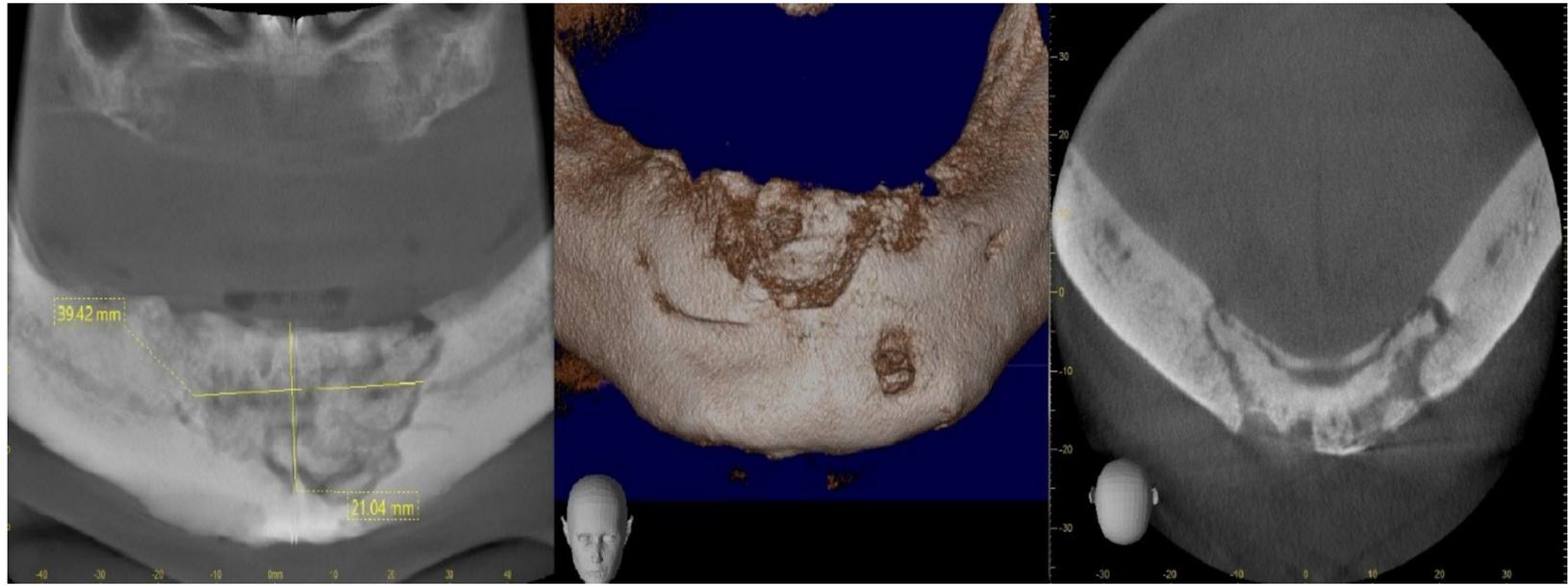
Al examen estomatológico se observa paciente edéntulo bimaxilar, con solución de continuidad de la mucosa alveolar mandibular en el sector anterior, con hueso subyacente en zona de incisivos, que se observa amarillento con una superficie rugosa y signos de movilidad. La mucosa alrededor del hueso se encuentra edematizada, lisa, con pequeños focos de secreción purulenta (fig. 1 A).

La radiografía panorámica mostró una lesión osteolítica de bordes irregulares, delimitada por un borde radiolúcido que denota presencia de secuestro óseo de gran tamaño, extendido desde la región canina izquierda hasta la premolar del lado derecho con un compromiso aparente de los agujeros mentoneros y sin comprometer la cortical mandibular inferior en la región mentonera. Sin embargo, se notan zonas radiolúcidas que describen un trayecto lítico hacia la cortical de la región mentoniana. El maxilar superior edéntulo se observa trabeculado, uniforme, con corticales continuas y reabsorción moderada (fig. 1 B).



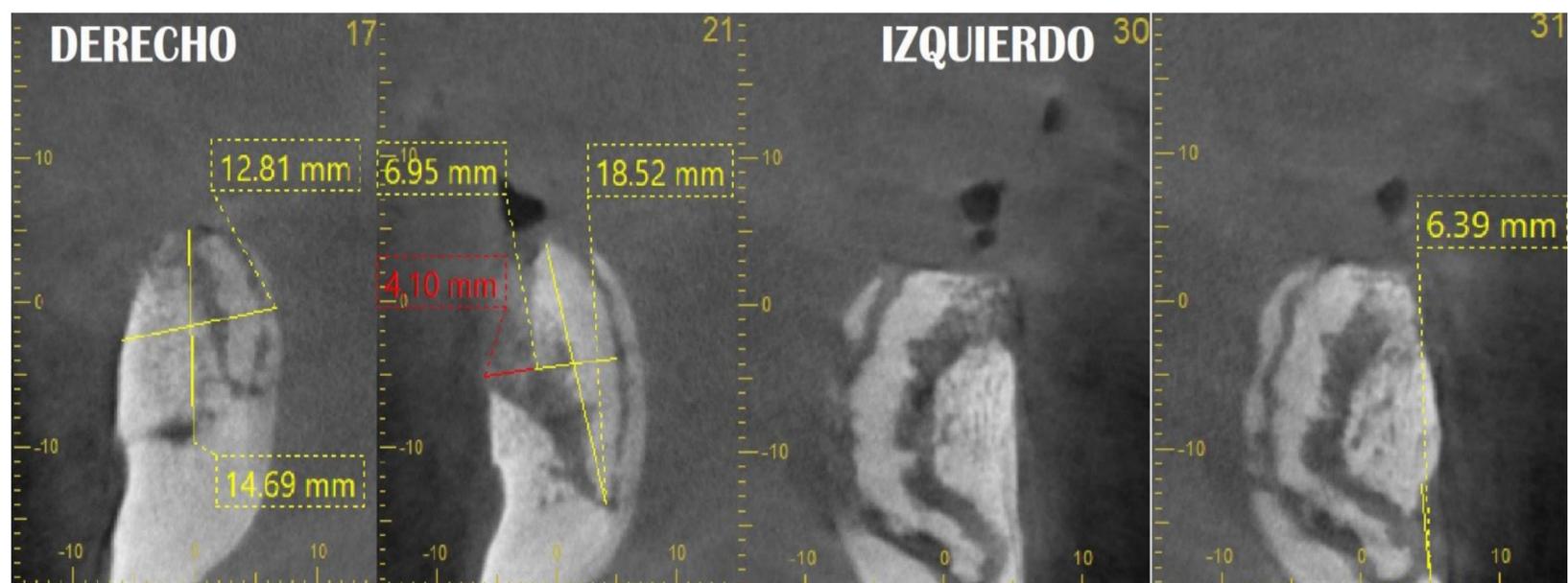
**Fig. 1 - A.** Obsérvese solución de continuidad de la mucosa alveolar en el sector anterior de la mandíbula, que expone hueso subyacente en zona de incisivos, necrótico, de color amarillento con una superficie rugosa y signos de movilidad. **B.** La radiografía panorámica muestra una lesión osteolítica de bordes irregulares, delimitada por un borde radiolúcido que denota presencia de secuestro óseo con un tamaño de 30,39 x 22,63 mm.

Al evaluar tomografía, los cortes coronales muestran una imagen lítica radiodensa con focos radiotransparentes, de 30,39 x 22,63 mm en un corte anterior de la mandíbula y de 39,42 x 21,04 mm en un corte posterior. Dicha imagen es compatible con secuestro óseo, rodeado de radiotrasparencias que muestran un tracto lineal con un aparente compromiso de la basal inferior de la mandíbula. La reconstrucción 3D denota una mandíbula robusta, con cortical inferior mentonera y mandibular continua. Se observa orificio compatible con pérdida de la continuidad de la cortical en zona para sinfisiaria izquierda. En el corte axial a altura del reborde alveolar se observa la imagen lítica, rodeada de zonas radiotransparentes que muestran compromiso de las corticales lingual y vestibular. Este corte en tercio medio mandibular muestra una reducción en el ancho del secuestro óseo manteniéndose la falta de continuidad de las corticales lingual y vestibular, agujeros mentoneros no involucrados (fig. 2 A, B, C).



**Fig. 2-** A. cortes coronales con una imagen lítica radiodensa con focos radiotransparentes, compatible con secuestro óseo. B. reconstrucción 3D denota una mandíbula, nótese orificio compatible con pérdida de la continuidad de la cortical en zona parasinfisaria izquierda. C. En el corte axial se observa la imagen lítica, rodeada de zonas radiotransparentes con compromiso de las corticales lingual y vestibular.

Los cortes sagitales del lado derecho denotan que el secuestro óseo se encuentra flotante sin continuidad lingual y con dos fragmentos, en donde se mantiene la cortical vestibular (fig. 3 A). Del lado izquierdo hay un compromiso vestibulo lingual, con un hueso lítico, con radiotrasparencias y un compromiso de cortical lingual de 6,39 mm (fig. 3 B).



**Fig. 3 - A.** Los cortes sagitales del lado derecho de la mandíbula, uno en la línea media y el otro en región parasinfisaria, denotan que el secuestro óseo se encuentra flotante sin continuidad lingual y con dos fragmentos, hay persistencia de la cortical vestibular. **B.** Del lado izquierdo de la mandíbula muestra un compromiso vestibulo lingual, con un hueso lítico y radiotrasparencias.

De acuerdo con los hallazgos clínicos, imagenológicos y el antecedente del paciente se realiza un diagnóstico de osteonecrosis de los maxilares asociado a medicamentos. Se inició tratamiento antibiótico con amoxicilina-ácido clavulánico por vía oral cada 8 horas por 7 días, enjuagues de clorhexidina al 0,12 % combinado con enjuagues de solución con bicarbonato de sodio para bufferizar la cavidad oral. Los familiares del paciente se reusaron a que se le realizara tratamiento quirúrgico bajo anestesia general, que implicaba secuestrectomía, curetaje óseo y colocación de placa de reconstrucción para prevenir fractura mandibular, todo esto debido a la condición de salud general del paciente.

## DISCUSIÓN

Entre los factores de riesgo de la OMAM se encuentran la edad, el consumo concomitante de corticoides con el tratamiento antirresortivo, la radiación, la enfermedad periodontal, los malos hábitos de higiene bucal y el factor genético.<sup>(9)</sup> En el presente reporte se identifican varios factores a considerar, como son la edad del



paciente, el consumo concomitante de corticoides y la vía de administración de los medicamentos antirresortivos, que en el paciente en mención era la intravenosa, una variable para tener en cuenta porque el riesgo de necrosis aumenta cuando los medicamentos se administran por esta vía (0,8 % al 12 %), en comparación con los administrados por vía oral 0,01 % al 0,04 %.<sup>(10)</sup> Estos medicamentos pueden permanecer hasta por 10 años, se depositan en los sitios de mayor metabolismo óseo, por lo que el control periódico del paciente es una de las estrategias instauradas en el caso reportado.<sup>(11)</sup> De acuerdo con la evidencia disponible, la OMAM se ha asociado no solo al uso de medicamentos como los bifosfonatos, sino también a otras drogas en el manejo del paciente oncológico como los inhibidores de RANKL (Bevacizumab, Sunitinib, Sorafenib, Pazopanib, Axitinib), agentes antiangiogénicos e inhibidores de mTOR. Tales medicamentos son utilizados en terapia de enfermedades que afectan el metabolismo óseo, como la osteoporosis y la enfermedad de Paget, el tratamiento del mieloma múltiple, la hipercalcemia maligna y las metástasis óseas.<sup>(12,13)</sup> El ácido zoledrónico comparado con pamidronato tiene un riesgo estadísticamente mayor de generar OMAM y existe la posibilidad de que el riesgo sea menor con el uso de ibandronato y clodronato.<sup>(14)</sup>

En los pacientes con cáncer, como en el caso reportado, parece existir un riesgo ligeramente mayor de OMAM temprana después de cambiar de bifosfonatos a denosumab, en comparación con los pacientes que permanecen con bifosfonatos.<sup>(15)</sup> Esta situación no se relaciona con el caso en mención, ya que el esquema de tratamiento con denosumab no fue precedido por bifosfonatos. Resulta crucial que el odontólogo identifique sujetos en riesgo antes de proceder a realizar una extracción dental y así evitar que una OMAM deteriore la calidad de vida de un paciente oncológico como el presentado. Se debe indagar sobre el uso de antirresortivos para la osteoporosis o para prevenir metástasis óseas por cáncer, tener en cuenta los nombres de los medicamentos utilizados, la vía de administración, la dosis y el tiempo de uso.<sup>(16,17,18)</sup> Como se evidencia en este caso, factores de riesgo como la edad (mayores de 55 años), antecedentes de exodoncia, cáncer y uso concomitante de corticoides, entre otros factores, incrementan la posibilidad de desarrollar la OMAM.<sup>(19)</sup> Sin embargo, un número creciente de pacientes pueden desarrollarla sin factores de riesgo aparentes.<sup>(20)</sup>

Dentro de las alternativas para el tratamiento de los pacientes con un diagnóstico de OMAM, se propone como acción preventiva que se adopten medidas como la enseñanza de cepillado, uso de herramientas de higiene bucal, antes del inicio de la terapia antiresortiva. La eliminación de focos infecciosos puede llevarse a cabo paralelamente a la iniciación del tratamiento médico, pues la dosis acumulada en estos primeros años no es alta, lo que permite recambio y cicatrización ósea.<sup>(21,22)</sup> Si durante el tratamiento antirresortivo el paciente requiere una atención odontológica, que involucre cirugía con compromiso óseo, se debe solicitar ajustes en el tratamiento médico, sin suspender el antirresortivo, en especial si se administra por vía oral. De igual modo se debe implementar estrategias como antibioticoterapia previa con amoxicilina y ácido clavulánico, detartraje y detoxificación de zonas con inflamación gingival, el uso de enjuagues con clorhexidina al 0,12 %, la terapia de oxígeno hiperbárico y el alivio de prótesis con contactos traumáticos sobre la mucosa o discontinuar su uso.<sup>(23,24)</sup> En caso de antirresortivos parenterales, se debe programar el procedimiento lo más lejos posible de la última dosis por ejemplo para el denosumab se recomienda programar el procedimiento a partir de los 9 meses después de la última dosis y hasta 15 días antes de la aplicación de la siguiente dosis.<sup>(25)</sup> La situación anteriormente expuesta no se tuvo en cuenta en el presente reporte, ya que el paciente fue sometido a una extracción dental sin considerar que se encontraba bajo tratamiento con denosumab intravenoso. En los individuos tratados con el Zoledronato, como su efecto antirresortivo persiste 2 años después de la última dosis, la decisión de realizar el procedimiento dental invasivo dependerá de si se han controlado las comorbilidades y los factores de riesgo.<sup>(17,26)</sup>

Teniendo en cuenta las condiciones en las que el paciente acudió a la consulta, con una complicación visible, la conducta incluyó la realización de un diagnóstico basado en los hallazgos clínicos, las características imagenológicas compatibles con lesiones escleróticas, líticas con perforación del hueso cortical vestibular y lingual, reacciones periósticas y secuestros óseos, como lo reporta la literatura<sup>(27)</sup> y si es necesario se podría realizar un estudio anatomopatológico.<sup>(28)</sup> Aunque el manejo conservador es una opción en los estadios tempranos de la enfermedad, en pacientes con OMAM estadio II y III la única alternativa es una cirugía compleja, de una eficacia condicionada y que probablemente implique una reconstrucción que tiene secuelas no solo funcionales, sino estéticas y psicológicas.<sup>(29,30,31)</sup> En el paciente objeto del presente reporte a pesar del diagnóstico (OMAM estadio III), la conducta instaurada se limitó a un abordaje conservador, la aplicación de un tratamiento que controló la infección y evitó la aparición de nuevos focos de osteonecrosis. Los familiares del paciente rechazaron el tratamiento quirúrgico propuesto. Después de 3 meses de tratamiento conservador, el paciente se encuentra en controles periódicos, presentando episodios repetidos de secreción purulenta, que se controlan con enjuagues con clorhexidina al 0,05 % y desinfección con láser de diodo de 940 nm. Su estado de salud general es estable y el paciente asiste a sus controles periódicos por oncología.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Marx RE. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. *J Oral Maxillofac Surg*. 2003;61(9):1115-7. DOI: [10.1016/s0278-2391\(03\)00720-1](https://doi.org/10.1016/s0278-2391(03)00720-1)
2. Svejda B, Muschitz C, Gruber R, Brandtner C, Svejda C, Gasser RW, et al. [Position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ)]. *Wien Med Wochenschr*. 2016;166(1-2):68-74. DOI:[10.1007/s10354-016-0437-2](https://doi.org/10.1007/s10354-016-0437-2)
3. Khosla S, Burr D, Cauley J, Dempster DW, Ebeling PR, Felsenberg D, et al. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Miner Res*. 2007;22(10):1479-91. DOI:[10.1359/jbmr.0707onj](https://doi.org/10.1359/jbmr.0707onj)
4. Ruggiero SL, Dodson TB, Fantasia J, Goodday R, Aghaloo T, Mehrotra B, et al. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons Position Paper on Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw-2014 Update. *J Oral Maxillofac Surg*; 2014 [Acceso: 30/07/2020];72(10):1938-56. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0278239114004637>
5. Fassio A, Bertoldo F, Idolazzi L, Viapiana O, Rossini M, Gatti D. Drug-induced osteonecrosis of the jaw: the state of the art. *Reumatismo*; 2017 [Acceso: 30/07/2020];69(1):9. Disponible en: <http://www.reumatismo.org/index.php/reuma/article/view/983>
6. Khan AA, Morrison A, Kendler DL, Rizzoli R, Hanley DA, Felsenberg D, et al. Case-Based Review of Osteonecrosis of the Jaw (ONJ) and Application of the International Recommendations for Management From the International Task Force on ONJ. *J Clin Densitom*; 2017 [Acceso: 30/07/2020];20(1):8-24. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1094695016301962>
7. for the MASCC Bone Study Group, Nicolatou-Galitis O, Kouri M, Papadopoulou E, Vardas E, Galiti D, et al. Osteonecrosis of the jaw related to non-antiresorptive medications: a systematic review. *Support Care Cancer*; 2019 [Acceso: 30/07/2020];27(2):383-94. Disponible en: <http://link.springer.com/10.1007/s00520-018-4501-x>
8. Koth VS, Figueiredo MA, Salum FG, Cherubini K. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: from the sine qua non condition of bone exposure to a non-exposed BRONJ entity. *Dentomaxillofac Radiol*; 2016 [Acceso: 30/07/2020];45(7):20160049. Disponible en: <http://www.birpublications.org/doi/10.1259/dmfr.20160049>
9. Lorenzo-Pouso AI, Pérez-Sayáns M, Chamorro-Petronacci C, Gándara-Vila P, López-Jornet P, Carballo J, et al. Association between periodontitis and medication-related osteonecrosis of the jaw: A systematic review and meta-analysis. *J Oral Pathol Med*. 2020;49(3):190-200.
10. Rodríguez-Lozano F, Oñate-Sánchez R. Treatment of osteonecrosis of the jaw related to bisphosphonates and other antiresorptive agents. *Med Oral*; 2016 [Acceso: 30/07/2020];0-0. Disponible en: <http://www.medicinaoral.com/medoralfree01/aop/20980.pdf>
11. Sartori P, Rajcovich G, Taborda N, Daza MC, Nally C. Osteonecrosis del maxilar inferior por bifosfonatos. Presentación de caso. *Rev argent radiol*. 16/12/2014;66.
12. Moreno-Sánchez M, Monje Gil F, González-García R, Manzano Solo de Zaldivar D. Bifosfonatos e implantes dentales, ¿son incompatibles? Revisión de la literatura. *Rev Esp Cir Oral Maxilofac*; 2016 [Acceso: 30/07/2020];38(3):128-35. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1130055814001294>
13. Diaz-Reverand SA, Naval-Gíaz L, Muñoz-Guerra MF, Sastre-Pérez J, Rodríguez-Campo FJ, Gil-Diez JL, et al. Manejo de la osteonecrosis maxilar asociada al uso de medicamentos en virtud de su estadio clínico: análisis de 19 casos. *Rev Esp Cir Oral Maxilofac*; 2018 [Acceso: 30/07/2020];40(3):104-11. Disponible en: [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_abstract&pid=S1130-05582018000300104&lng=es&nrm=i-so&tlng=es](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1130-05582018000300104&lng=es&nrm=i-so&tlng=es)
14. Greenspan SL, Perera S, Ferchak MA, Nace DA, Resnick NM. Efficacy and Safety of Single-Dose Zoledronic Acid for Osteoporosis in Frail Elderly Women: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med*; 2015 [Acceso: 30/07/2020];175(6):913. Disponible en: <http://archinte.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jamainternmed.2015.0747>
15. Loysen T, Van Cann T, Schöffski P, Clement PM, Bechter O, Spriet I, et al. Incidence of osteonecrosis of the jaw in patients with bone metastases treated sequentially with bisphosphonates and denosumab. *Acta Clin Belg*; 2018 [Acceso: 30/07/2020];73(2):100-9. Disponible en: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/17843286.2017.1348001>
16. Shibahara T. Antiresorptive Agent-Related Osteonecrosis of the Jaw (ARONJ): A Twist of Fate in the Bone. *Tohoku J Exp Med*; 2019 [Acceso: 30/07/2020];247(2):75-86. Disponible en: [https://www.jstage.jst.go.jp/article/tjem/247/2/247\\_75/article](https://www.jstage.jst.go.jp/article/tjem/247/2/247_75/article)
17. Grey A, Bolland MJ, Horne A, Wattie D, House M, Gamble G, et al. Five years of anti-resorptive activity after a single dose of zoledronate-Results from a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Bone*; 2012 [Acceso: 30/07/2020];50(6):1389-93. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S875632821200734X>
18. Saad F, Brown JE, Van Poznak C, Ibrahim T, Stemmer SM, Stopeck AT, et al. Incidence, risk factors, and outcomes of osteonecrosis of the jaw: integrated analysis from three blinded active-controlled phase III trials in cancer patients with bone metastases. *Ann Oncol*; 2012 [Acceso: 30/07/2020];23(5):1341-7. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0923753419346952>
19. Mozzati M, Arata V, Gallesio G. Tooth extraction in patients on zoledronic acid therapy. *Oral Oncol*; 2012 [Acceso: 30/07/2020];48(9):817-21. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1368837512000978>
20. Eleutherakis-Papaiakovou E, Bamias A. Antiresorptive treatment-associated ONJ. *Eur J Cancer Care*; 2017 [Acceso: 30/07/2020];26(6):e12787. Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1111/ecc.12787>
21. Yamashita J, McCauley LK. Antiresorptives and Osteonecrosis of the Jaw. *J Evid Based Dent Pract*; 2012 [Acceso: 30/07/2020];12(3):233-47. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1532338212700465>
22. Lo JC, O'Ryan FS, Gordon NP, Yang J, Hui RL, Martin D, et al. Prevalence of Osteonecrosis of the Jaw in Patients With Oral Bisphosphonate Exposure. *J Oral Maxillofac Surg*; 2010 [Acceso: 30/07/2020];68(2):243-53. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0278239109004418>
23. Guarneri V, Miles D, Robert N, Diéras V, Glaspy J, Smith I, et al. Bevacizumab and osteonecrosis of the jaw: incidence and association with bisphosphonate therapy in three large prospective trials in advanced breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*; 2010 [Acceso: 30/07/2020];122(1):181-8. Disponible en: <http://link.springer.com/10.1007/s10549-010-0866-3>
24. Naylor KE, Bradburn M, Paggiosi MA, Gossiel F, Peel NFA, McCloskey EV, et al. Effects of discontinuing oral bisphosphonate treatments for postmenopausal osteoporosis on bone turnover markers and bone density. *Osteoporos Int*; 2018 [Acceso: 30/07/2020];29(6):1407-17. Disponible en: <http://link.springer.com/10.1007/s00198-018-4460-6>
25. McClung M, Harris ST, Miller PD, Bauer DC, Davison KS, Dian L, et al. Bisphosphonate Therapy for Osteoporosis: Benefits, Risks, and Drug Holiday. *Am J Med*; 2013 [Acceso: 30/07/2020];126(1):13-20. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002934312005876>
26. McClung MR, San Martin J, Miller PD, Civitelli R, Bandeira F, Omizo M, et al. Opposite Bone Remodeling Effects of Teriparatide and Alendronate in Increasing Bone Mass. *Arch Intern Med*; 2005 [Acceso: 30/07/2020];165(15):1762. Disponible en: <http://archinte.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/archinte.165.15.1762>
27. Baba A, Ojiri H, Goto TK, Ikeda K, Yamauchi H, Ogino N, et al. Symposium: Imaging modalities for drug-related osteonecrosis of the jaw (4), CT and MR imaging findings of antiresorptive agent-related osteonecrosis of the jaws/medication-related osteonecrosis of the jaw (secondary publication). *Jpn Dent Sci Rev*; 2019 [Acceso: 30/07/2020];55(1):58-64. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1882761618300929>
28. Baba A, Goto TK, Ojiri H, Takagiwa M, Hiraga C, Okamura M, et al. CT Imaging Features of Antiresorptive agent-Related Osteonecrosis of the Jaw/ Medication-Related Osteonecrosis of the Jaws. *Dentomaxillofac Radiol*; 2018 [Acceso: 30/07/2020];20170323. Disponible en: <http://www.birpublications.org/doi/10.1259/dmfr.20170323>



29. Kakehashi H, Ando T, Minamizato T, Nakatani Y, Kawasaki T, Ikeda H, et al. Administration of teriparatide improves the symptoms of advanced bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: preliminary findings. *Int J Oral Maxillofac Surg*; 2015 [Acceso: 30/07/2020];44(12):1558-64. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0901502715012011>

30. Kagami H, Inoue M, Kobayashi A, Taguchi A, Li X, Yoshizawa M. Issues with the surgical treatment of antiresorptive agent-related osteo-

necrosis of the jaws. *Oral Dis*; 2018 [Acceso: 30/07/2020];24(1-2):52-6. Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1111/odi.12783>

31. Eguchi T, Kanai I, Basugi A, Miyata Y, Inoue M, Hamada Y. The assessment of surgical and non-surgical treatment of stage II medication-related osteonecrosis of the jaw. *Med Oral*; 2017 [Acceso: 30/07/2020];0-0. Disponible en: <http://www.medicinaoral.com/medoralfree01/aop/22013.pdf>

## CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran que no tienen conflicto de intereses.

