PREVENCIÓN DE OSTEONECROSIS ASOCIADA A MEDICAMENTOS Y ENSAYO CLÍNICO MULTICÉNTRICO FACULTAD DE ODONTOLOGÍA UNIVERSIDAD DE BUENOS AIRES

Recibido 12/12/2018
Aceptado 04/03/2019

Ramos Emilio Andrés
Diamante Maximiliano
Muiño Juan Manuel
Antonelli Ludmila
Gutiérrez Josefina
Minigutti Marcelo
Olivera Brunella
Llevaría Diego
Servicio de Cirugía Maxilofacial.
Unidad Asistencial Dr. César Milstein.
Buenos Aires. Argentina
Ramos Emilio Andrés
Olivera Brunella
Llevaría Diego
Puia Sebastián
Cátedra Cirugía y Traumatología
Buco-Máxilo-Facial I
de la Facultad de Odontología
de la Universidad de Buenos Aires.
Buenos Aires. Argentina

Guelman Rodolfo
Sector de Osteopatías Metabólicas.
Servicio de Endocrinología y Medicina Nuclear. Hospital Italiano de Buenos Aires. Buenos Aires. Argentina
Echagüe Alejo
Servicio de Hemoterapia.
Unidad Asistencial Dr. César Milstein.
Buenos Aires. Argentina
Caruso Diego
Departamento de Investigación Clínica.
Unidad Asistencial Dr. César Milstein.
Buenos Aires. Argentina

RESUMEN

La osteonecrosis asociada a medicamentos (ONAM) es un efecto adverso poco frecuente pero potencialmente serio que afecta a pacientes que reciben o recibieron tratamiento con drogas antirresortivas o antiangiogénicas. A partir de una revisión narrativa de la literatura, el presente artículo aporta conceptos básicos e información actualizada acerca de incidencia, factores de riesgo y prevención de ONAM desde la perspectiva de la Práctica Basada en la Evidencia. Además pone en conocimiento a la comunidad profesional de la Facultad de Odontología de la Universidad de Buenos Aires acerca de las actividades de investigación clínica llevadas a cabo en este área en la Cátedra de Cirugía y Traumatología Buco-Máxilo-Facial I de nuestra casa de estudios.

Palabras clave: Osteonecrosis asociada a medicamentos, prevención, incidencia, factores de riesgo.

ABSTRACT

Medicine related osteonecrosis of the jaws (MRONJ) is a rare but potentially serious side effect experienced by patients receiving treatment with antiresorptive or antiangiogenic drugs. Through a narrative review of the literature, this paper provides basic concepts and updated data about incidence, risk factors and prevention of MRONJ from the Evidence Based Practice perspective. It also informs the professional community of the School of Dentistry of the University of Buenos Aires about the clinical research activities carried out in this area in the Oral and Maxillofacial Surgery I Department.

INTRODUCCIÓN

La osteonecrosis asociada a medicamentos (ONAM) es un efecto adverso poco frecuente pero potencialmente grave que afecta a pacientes que reciben o recibieron tratamiento con drogas antirresortivas o antiangiogénicas (Beth-Tasdogan et al. 2017). Los criterios diagnósticos establecidos por la Asociación Americana de Cirujanos Orales y Maxilofaciales (AAOMS) son: tratamiento actual o previo con agentes antirresortivos o antiangiogénicos, tejido óseo expuesto o fístulas intra o extraorales provenientes del tejido óseo en el área maxilofacial con una persistencia mayor a 8 semanas y ausencia de antecedentes de radioterapia o enfermedad metastásica obvia en los maxilares (Ruggiero et al. 2014). Esta enfermedad afecta negativamente la calidad de vida y genera una morbilidad significativa en los pacientes que la padecen (Ruggiero et al. 2014; Oteri et al. 2018). La estadificación propuesta por la AAOMS distingue 4 estadíos que van del 0 al 3 y se basa en la severidad de los síntomas y en la extensión de los hallazgos clínicos e imagenológicos (tabla 1) (Ruggiero et al. 2014).

Diversos aspectos acerca de su incidencia, factores de riesgo y prevención son aún poco claros en nuestra comunidad profesional local.

La Práctica Basada en la Evidencia (PBE) se define como una forma de brindar atención en salud que se basa en la utilización cuidadosa de la mejor evidencia científica disponible. Este enfoque permite la evaluación crítica, los datos que surgen de la investigación clínica y de otros recursos de información científica. De esta manera es posible identificar correctamente el problema, aplicar la intervención que presente mayor calidad de evidencia y finalmente evaluar el resultado para mejorar prácticas futuras ("Practice Based Evidence. - MeSH - NCBI" n.d.)

El presente artículo aporta conceptos básicos e información actualizada desde la perspectiva de PBE acerca de incidencia, factores de riesgo y prevención de ONAM a partir de una revisión narrativa de la literatura. Adicionalmente pone en conocimiento a la comunidad profesional de la Facultad de Odontología de la Universidad de Buenos Aires acerca de las actividades de investigación clínica llevadas a cabo en esta área en la Cátedra de Cirugía Traumatología Buco-Máxilo-Facial I (CyTBMF I) de nuestra casa de estudios.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se llevó a cabo una búsqueda bibliográfica en pubmed empleando la siguiente estrategia: ("Osteonecrosis"[Mesh] OR Osteonecrosis [tiab] OR "Bisphosphonate-Associated Osteonecrosis of the Jaw"[Mesh]) AND ("Jaw"[Mesh] OR Jaw[tiab]). En la revisión se incluyeron artículos en inglés publicados en los últimos 10 años que, a criterio de los autores, aportarán información relevante sobre incidencia, factores de riesgo y prevención de ONAM.

Además, se exponen los aspectos más importantes acerca del estudio "Comparación entre cirugía conservadora y cirugía combinada con fibrina rica en plaquetas en el tratamiento de osteonecrosis de los

TABLA 1. ESTADÍOS DE ONAM DE LA AAOMS (RUGGIERO ET AL 2014)

ESTADÍO 0	Sin evidencia clínica de tejido óseo necrótico, pero con sintomatología no específica o anomalías clínicas o radiográficas que pueden ser debidas a la exposición a agentes antirresortivos.
ESTADÍO 1	Tejido óseo expuesto o fístula que se origina en tejido óseo, en pacientes asintomáticos y sin evidencia de infección.
ESTADÍO 2	Tejido óseo expuesto o fístula que se origina en tejido óseo asociada con infección evidenciable por la presencia de dolor y eritema en la región del tejido óseo expuesto con o sin supuración.
ESTADÍO 3	Tejido óseo necrótico expuesto o fístula que se origina en el tejido óseo en pacientes con dolor, infección y /o una o más de las siguientes características: tejido óseo necrótico que se extiende más allá del límite del reborde alveolar (por ejemplo: borde inferior de la mandíbula, rama mandibular, seno maxilar, cigoma), que ocasione fracturas patológicas, fístulas extraorales, comunicación bucosinusal o buconasal u osteolisis que se extienda hasta la basal mandibular o el piso de seno maxilar.

maxilares asociada a medicamentos. Ensayo clínico controlado aleatorizado".

RESULTADOS

Incidencia y factores de riesgo

La incidencia de ONAM varía considerablemente de acuerdo a las dosis de antirresortivos empleadas. Deben distinguirse claramente dos grupos de pacientes: pacientes que reciben bajas dosis y pacientes que reciben altas dosis de antirresortivos.

En pacientes con osteoporosis se utilizan habitualmente bajas dosis de bifosfonatos orales (alendronato, risedronato, ibandronato) o endovenosos (pamidronato disódico, ácido ibandrónico, ácido zoledrónico) (Ruggiero et al. 2014; Aljohani et al. 2017; Sedghizadeh et al. 2009). Alternativamente pueden recibir denosumab, un anticuerpo monoclonal humanizado contra RANK-L que actúa como un potente inhibidor de la proliferación y de la actividad osteoclástica. El efecto bloqueante del denosumab dura alrededor de seis meses, por lo cual se indican dos dosis anuales por vía subcutánea (Aljohani et al. 2017). Debido a su baja frecuencia, resulta particularmente difícil estimar la incidencia de ONAM en pacientes con osteoporosis. La prevalencia informada oscila entre 0 y 0,21% (Ruggiero et al. 2014; Aljohani et al. 2017; Khan et al. 2017). Presenta una clara predilección por el sexo femenino en una proporción de aproximadamente 14:1 y es dos veces más frecuente en mandíbula que en maxilar superior (Aljohani et al. 2017). Otro factor que requiere atención es el tiempo de exposición al antirresortivo. Diversos autores han referido un aumento significativo en el riesgo de ONAM luego de los tres años de exposición (Ruggiero et al. 2014; Aljohani et al. 2017) (Figura 1). En una revisión sistemática de la literatura, Aljohani y cols. encontraron que el evento precipitante de ONAM más frecuentemente informado en pacientes con osteoporosis fueron las extracciones dentales (48,5% de los casos) (Aljohani et al. 2017). Se estima que el riesgo de desarrollo de ONAM en pacientes expuestos a bajas dosis de bifosfonatos luego de extracciones dentales es de 0,5% (Ruggiero et al. 2014). No existen datos confiables acerca del riesgo de desarrollo de ONAM luego de la colocación de implantes dentales o de procedimientos endodónticos o periodontales que requieren exposición y manipulación del tejido óseo (de-Freitas et al. 2016; Ruggiero et al. 2014). Es por ello que la AAOMS considera que el riesgo asociado a estos procedimientos es similar al riesgo asociado a extracciones dentales (Ruggiero et al. 2014). Otros factores de riesgo de desarrollo de ONAM que han sido identificados en pacientes con osteoporosis son: enfermedad periodontal, patología apical, anemia y tratamiento con glucocorticoides, entre otros (Tsao et al. 2013; Black et al. 2012).

En pacientes oncológicos se emplean altas dosis de antirresortivos (12 a 15 veces mayores que las que se administran en pacientes con osteoporosis) y, en consecuencia, el riesgo de ONAM es significativamente mayor (Ruggiero et al. 2014). La incidencia de ONAM en estos pacientes oscila entre 1 y 15% y guarda relación con las dosis administradas y con el tiempo de exposición al antirresortivo (Khan et al. 2017). En pacientes oncológicos que reciben denosumab la incidencia informada es de 1,7% (Peddi et al. 2013). En esta población se han detectado una serie de factores que aumentan el riesgo de desarrollo de ONAM. En un estudio prospectivo, Saad y cols. encontraron que en la mayoría de los pacientes existió un evento precipitante y que dos tercios de los casos ocurrieron luego de extracciones dentales. Observaron, además, la presencia de infección u otros factores de riesgo en la mitad de los pacientes que presentaron ONAM (Saad et al. 2012). Se estima que el riesgo de que un paciente que recibe altas dosis de bifosfonatos desarrolle un cuadro de ONAM luego de un procedimiento de extracciones dentales es de 1,6 a 14,8% (Ruggiero et al. 2014). Otras condiciones que aumentan el riesgo de ONAM en pacientes oncológicos son: quimioterapia, enfermedad periodontal, terapia con glucocorticoides, diabetes mellitus, uso de prótesis dentales, tabaquismo, hipertiroidismo, diálisis, terapia con antiangiogénicos y edad avanzada (Khan et al. 2017).

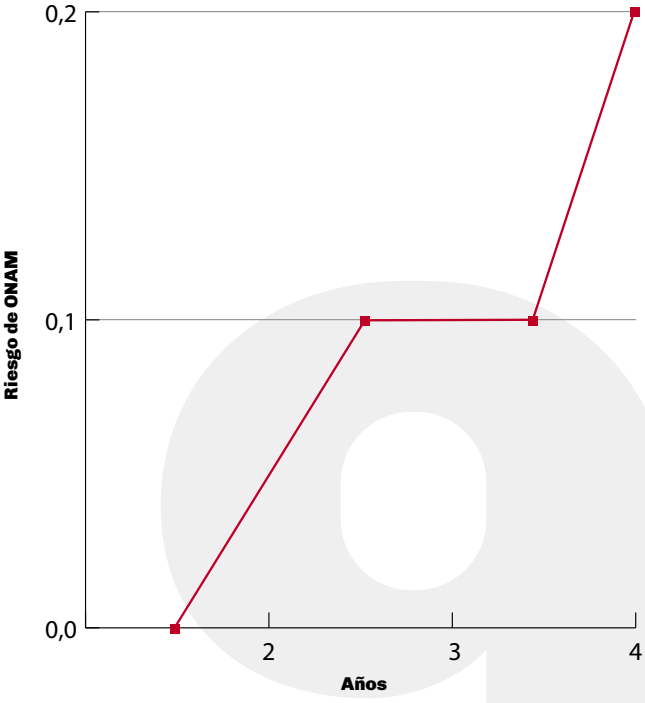


FIGURA 1. Prevalencia de ONAM en función del tiempo de exposición al antirresortivo en pacientes que reciben bajas dosis bifosfonatos.
Adaptado de Ruggiero y cols. (Ruggiero et al. 2014)

PREVENCIÓN Y ESTRATEGIAS PARA EL MANEJO DE PACIENTES EN RIESGO DE ONAM

Diversos estudios han demostrado que la implementación de medidas de cuidado odontológico apropiadas antes del inicio de la terapia con antirresortivos reduce el riesgo de desarrollo ONAM (Dimopoulos et al. 2008; Ripamonti et al. 2008; Saad et al. 2012; Bonacina et al. 2011; Vandone et al. 2012). Dimopoulos y cols. encontraron que la incidencia de ONAM en pacientes oncológicos se redujo a un tercio cuando se aplicaron medidas odontológicas preventivas antes del inicio de la terapia con antirresortivos (Dimopoulos et al. 2008), mientras que Vandone y cols. observaron que la tasa de incidencia se redujo en un 50% en pacientes que recibieron atención dental preventiva (Vandone et al. 2012). La motivación, la enseñanza de técnicas de higiene bucal, la aplicación de topicaciones con flúor y la indicación de colutorios de clorhexidina constituyen herramientas de gran relevancia en pacientes en riesgo de desarrollo de ONAM. Durante la evaluación clínico-radiográfica debe prestarse especial atención a la presencia de movilidad dentaria, enfermedad periodontal, restos radiculares, caries, patología periapical, edentulismo e inestabilidad protética (Hinchy et al. 2013). Múltiples estudios han demostrado que la administración de antibióticos antes y después de los procedimientos de cirugía oral en pacientes que reciben antirresortivos disminuyen el riesgo de ONAM (Montefusco et al. 2008; R. Kunchur and Goss 2008; Ferlito, Puzzo, and Liardo 2011; Vandone et al. 2012; Akashi et al. 2018). La suspensión del fármaco antirresortivo antes de procedimientos odontológicos invasivos en pacientes que ya han comenzado el tratamiento ("drug holiday") continúa siendo controversial y no existe evidencia para afirmar que disminuya el riesgo o la progresión de cuadros de ONAM (Khan et al. 2017; Ruggiero et al. 2014). A pesar de ello, la International Task Force on ONJ recomienda considerar la suspensión de la terapia con bifosfonatos o denosumab en individuos con alto riesgo de desarrollo de ONAM hasta lograr la curación de los tejidos blandos (Khan et al. 2017). La decisión de la suspensión del antirresortivo debe tomarse en forma conjunta entre el cirujano oral y el endocrinólogo u oncólogo en base al riesgo de fracturas o de desarrollo de eventos relacionados al esqueleto, a la extensión de la cirugía, a la presencia de comorbilidades y al riesgo de desarrollo de ONAM (Khan et al. 2017). Debe tenerse en cuenta que la suspensión del bifosfonato podría incrementar en forma significativa el riesgo de complicaciones de la enfermedad esquelética de base (Black et al. 2006). Específicamente, la simple demora de la siguiente dosis de Denosumab, por su efecto particularmente reversible, puede llevar a producir una pérdida ósea acelerada (Anastasilakis, Yavropoulou, and Makras 2017) y en algunos casos puede desencadenar fracturas espontáneas múltiples "en cascada" (Buttazzoni and Galich 2017; Tsourdi et al. 2017).

Marx y cols. han sugerido que el telopéptido C-terminal sérico (sCTX), un marcador de la reabsorción ósea, podría ser útil para predecir el riesgo de desarrollo de ONAM. Sobre la base de un estudio que incluyó 17 pacientes, los autores concluyeron que un valor sCTX sérico >0,15 ng/ml constituía un indicador de bajo riesgo de ONAM; los valores de sCTX entre 0,10 y 0,15 ng/ml indicaban riesgo moderado; y los valores de sCTX <0,10 ng/ ml implicaban alto riesgo. Sugerían, además, evitar la cirugía en pacientes de alto riesgo (Marx, Cillo, and Ulloa 2007). Estudios posteriores mejor diseñados demostraron que no existe relación entre los niveles de CTX y el riesgo de desarrollo de ONAM (Bagan et al. 2008; Kwon et al. 2011; Ranjit Kunchur et al. 2009; Lee and Suzuki 2010; O'Connell, Ikeagwani, and Kearns 2012).

En base a la evidencia disponible, diversas asociaciones, como la AAOMS y la International Task Force on ONJ, han propuesto algunas estrategias preventivas en base al riesgo de desarrollo de ONAM:

En pacientes con osteoporosis que van a comenzar un tratamiento con bajas dosis de antirresortivos deben llevarse a cabo todos los procedimientos odontológicos invasivos antes del inicio del tratamiento. Si la condición sistémica lo permite, la misma recomendación rige para pacientes oncológicos que van a comenzar un tratamiento con altas dosis de antirresortivos (Ruggiero et al. 2014; Khan et al. 2017).

En pacientes con osteoporosis que ya han comenzado un tratamiento con bajas dosis de antirresortivos debe considerarse el tiempo de exposición y la presencia de factores de riesgo (Ruggiero et al. 2014). En aquellos pacientes sin factores de riesgo y con menos de cuatro años de exposición al antirresortivo pueden llevarse a cabo los protocolos de atención habitual. Antes de procedimientos de cirugía oral debe informarse al paciente acerca de que existe riesgo, aunque bajo, de desarrollo de ONAM. En pacientes que han recibido bajas dosis de antirresortivos por más de cuatro años y/o que presenten factores de riesgo, debe considerarse la suspensión del fármaco antirresortivo (dependiendo del riesgo de fractura) al menos dos meses antes de la cirugía y no volver a comenzar hasta lograr el cierre de los tejidos blandos (Khan et al. 2017; Ruggiero et al. 2014).

En pacientes oncológicos que ya han comenzado el tratamiento con altas dosis de antirresortivos el mantenimiento de la higiene oral y los cuidados odontológicos son de vital importancia. La colocación de implantes dentales no está recomendada en este grupo de pacientes y siempre que sea posible se deben evitar los procedimientos odontológicos invasivos que involucran el tejido óseo (Ruggiero et al. 2014).

Aunque no se hará una descripción detallada, cabe mencionar algunos aspectos generales acerca del tratamiento de la ONAM establecida. Los objetivos

del tratamiento son: controlar la infección, minimizar la progresión de la necrosis ósea y promover la cicatrización de los tejidos blandos (Beth-Tasdogan et al. 2017; Ruggiero et al. 2014; Rupel et al. 2014). Las alternativas terapéuticas propuestas pueden dividirse en no quirúrgicas y quirúrgicas (Rupel et al. 2014). Las primeras incluyen: refuerzo de la higiene bucal, controles odontológicos periódicos, utilización de antisépticos orales (clorhexidina 0,12 o 2%) y administración de analgésicos, antibióticos y antifúngicos en caso de dolor o de infección. Existe evidencia limitada que sugiere un beneficio potencial para una serie de otras alternativas no quirúrgicas como la administración de pentoxifilina y vitamina E, el uso de terapia láser, la utilización de oxígeno hiperbárico, la aplicación tópica de ozono y la administración de teriparatida (Beth-Tasdogan et al. 2017). Las alternativas quirúrgicas propuestas incluyen la cirugía conservadora (fresado) y la cirugía amplia (resección) (Rupel et al. 2014). En una revisión sistemática de la literatura, Rupel y cols. encontraron que las tasas de éxito para el tratamiento conservador, la cirugía conservadora y la cirugía amplia fueron, respectivamente: 32%, 72% y 87% para el estadío 1; 24%, 79% y 96% para el estadío 2 y 0%, 27% y 81% para el estadío 3 (Rupel et al. 2014). Se han publicado estudios que combinan la cirugía con concentrados plaquetarios con altas tasas de éxito (Lopez-Jornet et al. 2016). Kim y cols publicaron un estudio prospectivo piloto sobre 34 pacientes con ONAM tratados mediante cirugía combinada con fibrina rica en plaquetas. Aunque los resultados obtenidos por estos investigadores fueron alentadores, son necesarios estudios mejor diseñados que aporten un mayor nivel de evidencia para determinar su verdadera utilidad terapéutica (Kim, Kim, and Kim 2014).

INVESTIGACIÓN CLÍNICA EN ONAM EN LA CÁTEDRA DE CYTBMF I FACULTAD DE ODONTOLOGÍA UNIVERSIDAD DE BUENOS AIRES

En conjunto con un equipo interdisciplinario compuesto por odontólogos y médicos especialistas en epidemiología, endocrinología, diagnóstico por imágenes y hemoterapia hemos puesto en marcha el estudio "Comparación entre cirugía conservadora y cirugía combinada con fibrina rica en plaquetas para el tratamiento de osteonecrosis de los maxilares asociada a medicamentos. Ensayo clínico controlado aleatorizado". El estudio, diseñado e iniciado en el Hospital Dr. César Milstein, ha incorporado a la Cátedra de CyTBMF I como uno de los centros participantes. El mismo ha sido desarrollado con el objetivo de aportar información científica confiable acerca de la utilidad de la fibrina rica en plaquetas (PRF) en el tratamiento de pacientes con ONAM establecida. Los pacientes serán asignados al azar, en una relación 1: 1, a uno de los dos grupos de tratamiento: Grupo control (que recibirá cirugía sin PRF) o Grupo experimental (que recibirá cirugía combinada con PRF) (Figuras 2, 3, 4 y 5). En la evaluación inicial se llevará a cabo la recolección de datos personales, variables demográficas, antecedentes personales y características clínicas e imagenológicas de la lesión de ONAM. La cirugía será realizada bajo anestesia local o general dependiendo de las características del cuadro clínico y del estado general del paciente. Se llevarán a cabo controles periódicos durante seis meses para evaluar si ha ocurrido o no la curación clínica (definida como ausencia de tejido óseo necrótico expuesto, ausencia de infección aguda, ausencia de dolor y ausencia de fístula cutánea). Adicionalmente serán evaluados los cambios imagenológicos, el efecto sobre la calidad de vida, los efectos adversos y los patrones histológicos y microbiológicos. Por su diseño metodológico, los ensayos clínicos aportan gran calidad de evidencia y son los únicos estudios que permiten establecer una relación de causa-efecto (Burns, Rohrich, and Chung 2011) (Figura 6). Por tal motivo, este estudio podría contribuir a esclarecer de manera confiable la utilidad del PRF como agente adyuvante a la cirugía para el tratamiento de la ONAM.

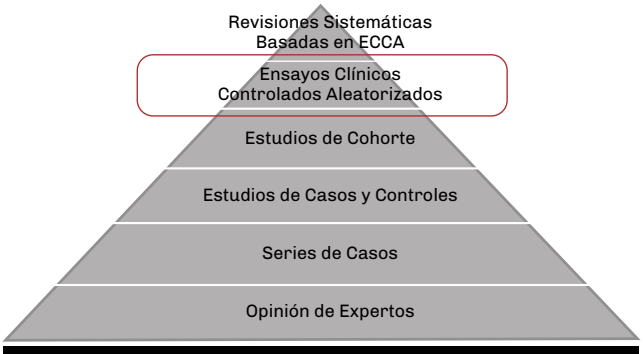


FIGURA 2



FIGURA 3



FIGURA 4



FIGURA 5



FIGURA 6

FIGURA 2. Jerarquía de la evidencia según el diseño de estudio clínico. Simplificado de Burns y cols. (Burns et al. 2011)
FIGURA 3. Abordaje de lesión de ONAM estadío II
FIGURA 4. Lecho quirúrgico post eliminación de secuestro y fresado de la cavidad
FIGURA 5. Coágulo de fibrina rica en plaquetas
FIGURA 6. Control postquirúrgico a los tres meses

DISCUSIÓN

Los beneficios de la utilización de antirresortivos superan ampliamente el riesgo de las potenciales complicaciones, aún en pacientes que reciben altas dosis (Khan et al. 2017). Constituyen una herramienta segura y efectiva para reducir la mortalidad y la morbilidad asociadas a las fracturas vertebrales, de cadera y de muñeca en pacientes con osteoporosis (Aljohani et al. 2017) y, empleados en altas dosis, permiten una reducción significativa del número de eventos relacionados al esqueleto en pacientes con metástasis óseas (Saad et al. 2012). También son una herramienta terapéutica importante en el tratamiento de mieloma múltiple y de otras enfermedades menos comunes con la enfermedad de Paget y la osteogénesis imperfecta (Ruggiero et al. 2014).
La ONAM es un efecto adverso poco frecuente pero potencialmente grave. Diversos autores han aportado evidencia que indica que la estrategia más efectiva para la prevención de ONAM es el tratamiento odontológico adecuado antes del inicio de la terapia con el antirresortivo (Dimopoulos et al. 2008; Ripamonti et al. 2008; Saad et al. 2012; Bonacina et al. 2011; Vandone et al. 2012). En pacientes que ya han comenzado el tratamiento debe llevarse a cabo una correcta estimación del riesgo para tomar las medidas preventivas necesarias. No existen actualmente marcadores séricos confiables que, utilizados en forma aislada, permitan cuantificar el riesgo de ONAM. De acuerdo a la International Task Force on ONJ, el nivel de CTX es simplemente un reflejo del efecto farmacológico de la terapia con antirresortivos y no constituye una herramienta útil en la determinación del riesgo de desarrollo de ONAM (Khan et al. 2017). De la misma manera, la AAOMS recomienda no utilizar este método para la valoración del riesgo (Ruggiero et al. 2014). Por lo tanto, la estimación del riesgo de desarrollo de ONAM debe realizarse en base a las dosis (altas vs bajas), al tiempo de exposición al fármaco antirresortivo (menor o mayor a tres años) y a la presencia de otros factores de riesgo locales (procedimientos de cirugía oral, enfermedad periodontal, patología periapical, presencia de supuración) o sistémicos (quimioterapia, terapia con glucocorticoides, diabetes mellitus, tabaquismo, hipertiroidismo, diálisis, terapia con antiangiogénicos y edad avanzada). En pacientes con alto riesgo de desarrollo de ONAM debe considerarse la suspensión del fármaco hasta lograr el cierre de los tejidos blandos. Esta decisión debe tomarse en forma conjunta con el médico endocrinólogo u oncólogo (Khan et al. 2017).

CONCLUSIÓN

La prevención de la ONAM se basa en la identificación de factores que permitan cuantificar el riesgo en forma individualizada. No existen actualmente marcadores séricos confiables que permitan precisar el riesgo de ONAM. Las dosis y el tiempo de exposición al antirresortivo son factores de gran relevancia que deben ser tenidos en cuenta. La implementación de medidas de cuidado odontológico apropiadas previas al inicio de la terapia con antirresortivos y la administración de antibióticos antes y después de procedimientos odontológicos invasivos en pacientes que ya han comenzado el tratamiento han demostrado ser medidas efectivas para reducir el riesgo de desarrollo de ONAM.
En este artículo se pone en conocimiento a la comunidad odontológica de nuestra casa de estudios acerca de las actividades de investigación clínica llevadas a cabo en la Cátedra de CyTBMF I, e instamos a nuestros colegas a contactar a los autores en caso de consultas o aportes.

BIBLIOGRAFÍA

Akashi, Masaya, Junya Kusumoto, Daisuke Takeda, Takashi Shigeta, Takumi Hasegawa, and Takahide Komori. "A Literature Review of Perioperative Antibiotic Administration in Surgery for Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw." Oral and Maxillofacial Surgery 2018 22 (4): 369–78.

Aljohani, Suad, Riham Fliefel, Jacob Ihbe, Jan Kühnisch, Michael Ehrenfeld, and Sven Otto. "What Is the Effect of Anti-Resorptive Drugs (ARDs) on the Development of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw (MRONJ) in Osteoporosis Patients: A Systematic Review." Journal of Cranio-Maxillo-Facial Surgery: Official Publication of the European Association for

Cranio-Maxillo-Facial Surgery 2017 45 (9): 1493–1502.

Anastasilakis, Athanasios D., Maria P. Yavropoulou, and Polyzois Makras. "Bisphosphonates or Denosumab Discontinuation and Risk of Fractures." Maturitas 2017 102: 75.

Bagan, Jose V., Yolanda Jiménez, Dolores Gómez, Rafael Sirera, Rafael Poveda, and Crispian Scully. "Collagen Telopeptide (serum CTX) and Its Relationship with the Size and Number of Lesions in Osteonecrosis of the Jaws in Cancer Patients on Intravenous Bisphosphonates." Oral Oncology 2008 44 (11): 1088–89.

Beth-Tasdogan, Natalie H., Benjamin Mayer, Heba Hussein, and Oliver Zolk. "Interventions for Managing Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw." Cochrane Database of Systematic Reviews 2017 10 (October): CD012432.

Black, Dennis M., Ian R. Reid, Steven Boonen, Christina Bucci-Rechtweg, Jane A. Cauley, Felicia Cosman, Steven R. Cummings, et al. "The Effect of 3 versus 6 Years of Zoledronic Acid Treatment of Osteoporosis: A Randomized Extension to the HORIZON-Pivotal Fracture Trial (PFT)." Journal of Bone and Mineral Research: The Official Journal of the American Society for Bone and Mineral Research 2012 27 (2): 243–54.

Bonacina, Riccardo, Umberto Mariani, Francesco Villa, and Alessandro Villa. "Preventive Strategies and Clinical Implications for Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw: A Review of 282 Patients." Journal 2011 77: b147.

Burns, Patricia B., Rod J. Rohrich, and Kevin C. Chung. "The Levels of Evidence and Their Role in Evidence-Based Medicine." Plastic and Reconstructive Surgery 2011 128 (1): 305–10.

Buttazzoni, M., and A. M. Galich. "Multiple Vertebral Fractures Following Denosumab Discontinuation." Bone 2017 105: 304.

Dimopoulos, M. A., E. Kastritis, C. Bamia, I. Melakopoulos, D. Gika, M. Roussou, M. Migkou, et al. "Reduction of Osteonecrosis of the Jaw (ONJ) after Implementation of Preventive Measures in Patients with Multiple Myeloma Treated with Zoledronic Acid." Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO 2008 20 (1): 117–20.

Ferlito, Sebastastiano, Sergio Puzzo, and Chiara Liardo. "Preventive Protocol for Tooth Extractions in Patients Treated with Zoledronate: A Case Series." Journal of Oral and Maxillofacial Surgery: Official Journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons 2011 69 (6): e1–4.

Freitas, N. R. de-, L. B. Lima, M. B. de-Moura, C. C. F. Veloso-Guedes, P. C. Simamoto-Junior, and D. de-Magalhaes. "Bisphosphonate Treatment and Dental Implants: A Systematic Review." Medicina Oral: Organo Oficial de La Sociedad Espanola de Medicina Oral Y de La Academia Iberoamericana de Patologia Y Medicina Bucal 2016.

Hinchy, Nicole V., Vijayvel Jayaprakash, Rachael A. Rossitto, Patrick L. Anders, Kathryn C. Korff, Paul Canallatos, and Maureen A. Sullivan. "Osteonecrosis of the Jaw - Prevention and Treatment Strategies for Oral Health Professionals." Oral Oncology 2013 49 (9): 878–86.

Khan, Aliya A., Archie Morrison, David L. Kendler, Rene Rizzoli, David A. Hanley, Dieter Felsenberg, Laurie K. McCauley, 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." Journal of Clinical Densitometry: The Official Journal of the International Society for Clinical Densitometry 2017 20 (1): 8–24.

Kim, Jin-Woo, Sun-Jong Kim, and Myung-Rae Kim. "Leucocyte-Rich and Platelet-Rich Fibrin for the Treatment of Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw: A Prospective Feasibility Study." The British Journal of Oral y Maxillofacial Surgery 2014 52 (9): 854–59.

Kunchur, Ranjit, Allan Need, Toby Hughes, and Alastair Goss. "Clinical Investigation of C-Terminal Cross-Linking Telopeptide Test in Prevention and Management of Bisphosphonate-Associated Osteonecrosis of the Jaws." Journal of Oral and Maxillofacial Surgery: Official Journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons 2009 67 (6): 1167–73.

Kunchur, R., and A. N. Goss. "The Oral Health Status of Patients on Oral Bisphosphonates for Osteoporosis." Australian Dental Journal 2008 53 (4): 354–57; quiz 366.

Kwon, Yong-Dae, Joo-Young Ohe, Deog-Yoon Kim, Dong-Jin Chung, and Yong-Duk Park. "Retrospective Study of Two Biochemical Markers for the Risk Assessment of Oral Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws: Can They Be Utilized as Risk Markers?" Clinical Oral Implants Research 2011 22 (1): 100–105.

Lee, Cameron Y. S., and Jon B. Suzuki. "CTX Biochemical Marker of Bone Metabolism. Is It a Reliable Predictor of Bisphosphonate-Associated Osteonecrosis of the Jaws after Surgery? Part II: A Prospective Clinical Study." Implant Dentistry 2010 19 (1): 29–38.

Lopez-Jornet, Pia, Arturo Sanchez Perez, Rui Amaral Mendes, and Aurelio Tobias. "Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw: Is Autologous Platelet Concentrate Application Effective for Prevention and Treatment? A Systematic Review." Journal of Cranio-Maxillo-Facial Surgery: Official Publication of the European Association for Cranio-Maxillo-Facial Surgery 2016 44 (8): 1067–72.

Marx, Robert E., Joseph E. Cillo Jr, and Juan J. Ulloa. "Oral Bisphosphonate-Induced Osteonecrosis: Risk Factors, Prediction of Risk Using Serum CTX Testing, Prevention, and Treatment." Journal of Oral and Maxillofacial Surgery: Official Journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons 2007 65 (12): 2397–2410.

Montefusco, Vittorio, Francesca Gay, Francesco Spina, Rosalba Miceli, Massimo Maniezzo, Maria Teresa Ambrosini, Lucia Farina, et al. "Antibiotic Prophylaxis before Dental Procedures May Reduce the Incidence of Osteonecrosis of the Jaw in Patients with Multiple Myeloma Treated with Bisphosphonates." Leukemia & Lymphoma 2008 49 (11): 2156–62.

O'Connell, J. E., O. Ikeagwani, and G. J. Kearns. "A Role for C-Terminal Cross-Linking Telopeptide (CTX) Level to Predict the Development of Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws (BRONJ) Following Oral Surgery?" Irish Journal of Medical Science 2012 181 (2): 237–42.

Oteri, Giacomo, Gianluca Trifirò, Matteo Peditto, Loredana Lo Presti, Ilaria Marcianò, Francesco Giorgianni, Janet Sultana, and Antonia Marcianò. "Treatment of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw and Its Impact on a Patient's Quality of Life: A Single-Center, 10-Year Experience from Southern Italy." Drug Safety: An International Journal of Medical Toxicology and Drug Experience 2018 41 (1): 111–23.

Peddi, Prashanth, Maria A. Lopez-Olivo, Gregory F. Pratt, and Maria E. Suarez-Almazor. "Denosumab in Patients with Cancer and Skeletal Metastases: A Systematic Review and Meta-Analysis." Cancer Treatment Reviews 2013 39 (1): 97–104.

"Practice Based Evidence. - MeSH - NCBI." n.d. Accessed January 16, 2019. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh/?term=practice+based+evidence.

Ripamonti, C. I., M. Maniezzo, T. Campa, E. Fagnoni, C. Brunelli, G. Saibene, C. Bareggi, L. Ascani, and E. Cislaghi. "Decreased Occurrence of Osteonecrosis of the Jaw after Implementation of Dental Preventive Measures in Solid Tumour Patients with Bone Metastases Treated with Bisphosphonates. The Experience of the National Cancer Institute of Milan." Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO 2008 20 (1): 137–45.

Ruggiero, Salvatore L., Thomas B. Dodson, John Fantasia, Reginald Goodday, Tara Aghaloo, Bhoomi Mehrotra, Felice O'Ryan, and 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." Journal of Oral and Maxillofacial Surgery: Official Journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons 2014 72 (10): 1938–56.

Rupel, Katia, Giulia Ottaviani, Margherita Gobbo, Luca Contardo, Giancarlo Tirelli, Paolo Vescovi, Roberto Di Lenarda, and Matteo Biasotto. "A Systematic Review of Therapeutical Approaches in Bisphosphonates-Related Osteonecrosis of the Jaw (BRONJ)." Oral Oncology 2014 50 (11): 1049–57.

Saad, F., J. E. Brown, C. Van Poznak, T. Ibrahim, S. M. Stemmer, A. T. Stopeck, I. J. Diel, 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." Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO 2012 23 (5): 1341–47.

Sedghizadeh, Parish P., Kyle Stanley, Matthew Caligiuri, Shawn Hofkes, Brad Lowry, and Charles F. Shuler. "Oral Bisphosphonate Use and the Prevalence of Osteonecrosis of the Jaw: An Institutional Inquiry." Journal of the American Dental Association 2009 140 (1): 61–66.

Tsao, Claudine, Ivan Darby, Peter R. Ebeling, Katrina Walsh, Neil O'Brien-Simpson, Eric Reynolds, and Gelsomina Borromeo. "Oral Health Risk Factors for Bisphosphonate-Associated Jaw Osteonecrosis." Journal of Oral and Maxillofacial Surgery: Official Journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons 2013 71 (8): 1360–66.

Tsourdi, Elena, Bente Langdahl, Martine Cohen-Solal, Bérengere Aubry-Rozier, Erik Fink Eriksen, Nuria Guañabens, Barbara Obermayer-Pietsch, Stuart H. Ralston, Richard Eastell, and M. Carola

Zillikens. "Discontinuation of Denosumab Therapy for Osteoporosis: A Systematic Review and Position Statement by ECTS." Bone 2017 105 (December): 11–17.

Vandone, A. M., M. Donadio, M. Mozzati, M. Ardine, M. A. Polimeni, S. Beatrice, L. Ciuffreda, and M. Scoletta. "Impact of Dental Care in the Prevention of Bisphosphonate-Associated Osteonecrosis of the Jaw: A Single-Center Clinical Experience." Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO 2012 23 (1): 193–200.

Dirección para correspondencia
Cátedra de Cirugía I
Facultad de Odontología, Universidad de Buenos Aires
Marcelo T de Alvear 2142, P 8° A, C1122AAH
Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina
Email: cirugia1@odontologia.uba.ar