

EFFECTIVIDAD DE LOS DISTINTOS TRATAMIENTOS DE LA OSTEONECROSIS DE LOS MAXILARES ASOCIADA A FÁRMACOS

EFFECTIVENESS OF DIFFERENT THERAPIES FOR DRUG-RELATED OSTEONECROSIS OF THE JAW

González Muñoz, María; Rodríguez-Archilla, Alberto

Unidad de Medicina Oral. Departamento de Estomatología. Facultad de Odontología. Universidad de Granada, Granada, España..

Recibido: 28/07/2020 | Revisado: 05/08/2020 | Aceptado: 03/11/2020

DOI: 10.15568/am.2021.812.rev02

Actual Med. 2021; 106(812): 66-77

Revisión

RESUMEN

Antecedentes. La osteonecrosis de los maxilares asociada a fármacos (ONMAF) es una complicación grave de pacientes oncológicos o con osteoporosis, en tratamiento con fármacos antirresortivos. En el momento actual, no existe evidencia científica ni consenso sobre el enfoque de tratamiento más adecuado en función de las etapas de la ONMAF.

Objetivo. Analizar la efectividad de las diferentes opciones terapéuticas en el tratamiento de la ONMAF. **Métodos de búsqueda.** Se realizó una búsqueda de estudios en las siguientes bases de datos: PubMed (MEDLINE, Cochrane Library), Web of Science (WoS) e índice médico español (IME).

Criterios de selección. Estudios con resultados sobre tratamiento de la ONMAF.

Análisis de datos. Se realizó una estadística descriptiva considerando medias y porcentajes.

Resultados. 52 estudios sobre tratamiento de la ONMAF fueron incluidos en esta revisión. La resolución completa de casos de ONMAF se observó en 205 de 257 pacientes (79.8%) tratados con cirugía más colgajos; 202 de 253 (otro 79.8%) con la suspensión del fármaco antirresortivo ("drug holiday"); 512 de 648 (79.0%) con la cirugía extensa; 41 de 59 (69.5%) con la terapia coadyuvante con oxígeno hiperbárico; 462 de 680 (67.9%) con la cirugía conservadora; 55 de 119 (46.2%) con terapia láser y, finalmente, 100 de los 346 pacientes (28.9%) consiguieron la resolución completa con el tratamiento médico (antibióticos+antisépticos).

Conclusiones. Dependiendo de la severidad de las exposiciones óseas, el tratamiento quirúrgico combinado con colgajos, parece ser la mejor opción terapéutica para el tratamiento de la ONMAF.

Palabras Clave:

Osteonecrosis de los maxilares; Osteonecrosis de los maxilares relacionada con medicación; Resultados del tratamiento; Tratamiento.

ABSTRACT

Background. Antiresorptive drug-related osteonecrosis of the jaw (ADRONJ) is a serious complication of cancer patients or osteoporosis, under treatment with antiresorptive drugs. At present, there is no scientific evidence or consensus on the most appropriate treatment approach depending on the stages of the ADRONJ.

Objective. To assess the effectiveness of the different therapeutic options in the treatment of ADRONJ. **Search methods.** The following electronic databases were searched: PubMed (MEDLINE, Cochrane Library), Web of Science (WoS) and Spanish Medical Index (IME).

Selection criteria. Studies with results on treatment of ADRONJ.

Data analysis. Descriptive statistics were carried out considering means and percentages.

Results. 52 studies on treatment of ADRONJ were included in this review. The complete resolution of ADRONJ cases was observed in 205 of 257 patients (79.8%) treated with surgery plus flaps; 202 of 253 (another 79.8%) with the suspension of the antiresorptive drug ("drug holiday"); 512 of 648 (79.0%) with extensive surgery; 41 of 59 (69.5%) with adjuvant hyperbaric oxygen therapy; 462 of 680 (67.9%) with conservative surgery; 55 of 119 (46.2%) with laser therapy and, finally, 100 of the 346 patients (28.9%) achieved complete resolution with medical treatment (antibiotics + antiseptics).

Conclusions. Depending on the severity of bone exposures, surgical treatment combined with flaps appears to be the best therapeutic option for the treatment of ADRONJ.

Keywords:

Bisphosphonate associated osteonecrosis of the jaw/therapy; Jaw; Osteonecrosis/therapy; Treatment outcome.

Correspondencia

María González Muñoz

Avenida El Manantial, 62 · 29130 Alhaurín de la Torre, Málaga

E-mail: mariagonzamunoz@gmail.com

INTRODUCCIÓN

La osteonecrosis de los maxilares asociada a fármacos (ONMAF) es una complicación grave de pacientes oncológicos o con osteoporosis, en tratamiento con fármacos antirresortivos. La ONMAF tiene una incidencia relativamente baja, aunque presenta una gran morbilidad para los pacientes y su tratamiento es complicado (1).

Aunque los mecanismos etiopatogénicos de la ONMAF aún no están del todo aclarados, se han propuesto varios: 1º) la inhibición de la remodelación ósea, interfiriendo con la formación y la resorción ósea inducida respectivamente por los osteoblastos y los osteoclastos. Los fármacos antirresortivos actúan a este nivel, afectando al proceso de resorción ósea; 2º) la inhibición de la angiogénesis que desemboca en una necrosis ósea secundaria a la prevención de la formación de nuevos vasos sanguíneos en el hueso y, 3º) los procesos de inflamación e infección relacionados con antecedentes odontológicos como la extracción dentaria que pueden ser los iniciadores de la disfunción en el metabolismo óseo (2).

En pacientes tratados con fármacos antirresortivos, los lipopolisacáridos de la microbiota bacteriana oral pueden activar el eje receptor activador del factor nuclear kappa B (RANK) / ligando de receptor activador para el factor nuclear kappa B (RANKL) / osteoprotegerina (OPG) en un intento de delimitar y controlar la infección. Para que se desarrolle una ONMAF se requiere además una inhibición tanto de los osteoclastos como de los osteoblastos, una respuesta inmune alterada del hospedador, el deterioro de la angiogénesis y la incapacidad de la mucosa oral para limitar el proceso y restablecer su integridad (3).

Dependiendo de la extensión creciente de las lesiones, la ONMAF se clasifica en cuatro etapas. En las etapas iniciales (0, I) se propugna un enfoque conservador; mientras que, en las etapas avanzadas (II, III) este enfoque tiene que ser más agresivo. No obstante, en el momento actual, no existe evidencia científica ni consenso sobre el enfoque de tratamiento más adecuado en función de las etapas de la ONMAF (4).

El tratamiento de la ONMAF se sustenta en tres pilares principales: el tratamiento médico conservador, el tratamiento quirúrgico y los tratamientos coadyuvantes. El tratamiento médico conservador incluye una higiene bucal y periodontal óptima, los colutorios antisépticos, la antibioterapia sistémica o la suspensión de la medicación (“*drug holiday*”). Tiene como ventaja que es la opción menos intervencionista y con menor morbilidad para el paciente. Sin embargo, su mayor inconveniente radica en que sólo está indicado en las etapas más iniciales de la enfermedad y su eficacia terapéutica es limitada.

El tratamiento quirúrgico con desbridamiento, cirugía más extensa o cirugía con colgajos para eliminar el hueso necrótico es la opción que ha mostrado las mayores tasas de éxito. Su principal inconveniente es la morbilidad para el paciente y las posibles complicaciones como infecciones secundarias o la extensión del área ósea necrótica. Estas terapias requieren soporte antibiótico y seguimiento continuado del paciente.

Los tratamientos coadyuvantes (láser, ozono, oxígeno hiperbárico, plasma rico en plaquetas, etc.) son nuevas alternativas terapéuticas que han arrojado resultados contradictorios y requieren un mayor estudio con ensayos clínicos prospectivos controlados (5).

Las diferentes estrategias terapéuticas propuestas para el tratamiento de la ONMAF siguen siendo controvertidas estando muy condicionadas por el estadio de la enfermedad. Estos tratamientos buscan la eliminación del dolor, el control de la infección y la prevención de la progresión y/o la aparición de necrosis ósea. Los tratamientos médicos han mostrado una eficacia limitada en comparación con los tratamientos quirúrgicos que han presentado mayores tasas de resolución (6).

El objetivo de este trabajo fue analizar la efectividad de las diferentes opciones terapéuticas en el tratamiento de la ONMAF.

MATERIAL Y MÉTODOS

Para este estudio de revisión, se realizó una búsqueda de estudios sobre tratamiento de la osteonecrosis de los maxilares asociada a fármacos (ONMAF) en las siguientes bases de datos: PubMed (MEDLINE, Cochrane Library), Web of Science (WoS) y la base de datos de Información y Documentación de la Ciencia en España (ÍNDICES-CSIC) que incluye el índice médico español (IME). Se desarrollaron estrategias de búsqueda para cada base de datos con una combinación de términos del Medical Subjects Headings (MeSH) y de texto libre. Los términos de búsqueda fueron los siguientes: “bisphosphonate associated osteonecrosis of the jaw/therapy” [MeSH Terms] OR (“jaw” [MeSH Terms] AND “osteonecrosis/therapy” [MeSH Terms]), “therapy”, “osteonecrosis”, “tratamiento”, “maxilares”. Tras esta búsqueda inicial se encontraron 1354 artículos (460 en PubMed, 889 en WoS y 5 en IME) entre los años 2006 y 2019, 425 de ellos duplicados. El criterio de inclusión fue el tipo de estudios [ensayos clínicos, estudios clínicos, estudios comparativos, estudios de evaluación, estudios multicéntricos, estudios observacionales, estudios de validación, meta-análisis, revisiones sistemáticas] (n=77). Los criterios de exclusión fueron: a) artículos sin disponibilidad del texto completo (n=3), b) estudios sin resultados de evaluación de tratamientos (n=8) y c) estudios con datos no utilizables (n=14). Tras la aplicación de estos criterios, 52 estudios fueron considerados en esta revisión.

Análisis estadístico

Se realizó una estadística básica descriptiva (medias y porcentajes) utilizando el módulo análisis de datos del programa Microsoft Excel 2013 (Microsoft Product Office 2013 Professional Plus; Microsoft Corporation).

RESULTADOS

La tabla 1 muestra los resultados de los 19 estudios (7-25) que evaluaron el tratamiento médico con antibióticos y antisépticos de las lesiones de osteonecrosis de los maxilares asociada a fármacos (ONMAF).

Estudio, año	Ref.	Antibiótico	n/N	Porcentaje
Montebugnoli, 2007	7	Amoxicilina+clavulánico 1g. 2 v/d. y Metronidazol 500 mg. 3 v/d.	2/9	22.2%
Yarom, 2007	8	Amoxicilina 1,5-3 g. al día o Doxiciclina 100-200 mg. al día	0/2	0.0%
Boonyapakorn, 2008	9	Clindamicina 600 mg 3 v/d.	0/3	0.0%
Angiero, 2009	10	No especificado	0/19	0.0%
Junquera, 2009	11	Amoxicilina+clavulánico 2-4 g. al día	1/9	11.1%
Lazarovici, 2009	12	Amoxicilina 1,5-3 g. al día o Doxiciclina 100-200 mg. al día	16/88	18.2%
Thumbigere-Math, 2009	13	No especificado	0/2	0.0%
Scoletta, 2010	14	Amoxicilina+clavulánico 1 g. 3 v/d.	21/24	87.5%
Manfredi, 2011	15	Amoxicilina 1g. 2 v/d. y Metronidazol 250 mg. 2 v/d.	1/4	25.0%
Moretti, 2011	16	Amoxicilina+clavulánico 1g. 2 v/d. y Metronidazol 500 mg. 2 v/d.	8/33	24.2%
Mucke, 2011	17	Clindamicina 600 mg. 3 v/d. o Penicilina 1.500.000 UI 3 v/d. o Amoxicilina+clavulánico 875/125 mg. 2 v/d.	6/6	100.0%
Ferlito, 2012	18	Piperacilina/tazobactam 2 g. 2 v/d.	0/3	0%
Freiberger, 2012	19	No especificado	7/21	33.3%
Jabbour, 2012	20	Amoxicilina+clavulánico (no indica pauta)	5/7	71.4%
Martins, 2012	21	Clindamicina 300 mg. 3 v/d. o Amoxicilina 500 mg. 3 v/d.	1/3	33.3%
Vescovi, 2012	22	Amoxicilina 1 g. 3 v/d. y Metronidazol 250 mg. 2 v/d.	6/32	18.8%
Longo, 2014	23	No especificado	23/72	31.9%
Lesclous, 2014	24	No especificado	2/8	25.0%
Valente, 2019	25	Amoxicilina 1 g. 3 v/d. o Ciprofloxacino 500 mg. al día.	1/1	100.0%
		Total	100/346	28.9%

Tabla 1. Resolución completa en pacientes con ONMAF sometidos exclusivamente a tratamiento médico (antibióticos+antisépticos). ONMAF: osteonecrosis de los maxilares asociada a fármacos; Ref.: número referencia bibliográfica; g.: gramos; v/d.: veces al día; mg.: miligramos; n/N: número de casos con resolución completa/número total de sujetos tratados.

El antiséptico utilizado siempre fue la clorhexidina a concentraciones entre el 0,12% y el 0,2%. Cien (28.9%) de los 346 pacientes sometidos a tratamiento médico presentaron resolución completa de sus lesiones de ONMAF. Estos pacientes tenían una edad media de 69.1 años y el 92.8% de ellos eran mujeres. El 70.5% de las lesiones se localizaban en la mandí-

bula y el 29.5% restante en el maxilar superior. Todas las lesiones curadas eran estadio I de la clasificación de las ONMAF. Los resultados de los 37 estudios (7-11,13-15,17,18,20-24,27-47) que analizaron los tratamientos quirúrgicos (cirugía conservadora y cirugía extensa) de las lesiones de ONMAF se exponen en la tabla 2.

a. Cirugía conservadora				b. Cirugía extensa			
Estudio, año	Ref.	n/N	Porcentaje	Estudio, año	Ref.	n/N	Porcentaje
Montebugnoli, 2007	7	0/7	0.0%	Elad, 2006	32	6/27	22.2%
Yarom, 2007	8	1/5	20.0%	Eckert, 2007	33	11/14	78.6%
Boonyapakorn, 2008	9	9/15	60.0%	Yarom, 2007	8	0/2	0.0%
Wutzl, 2008	26	24/41	58.5%	Carlson, 2009	34	68/74	91.9%
Alons, 2009	27	6/7	85.7%	Markose, 2009	35	15/15	100.0%
Angiero, 2009	10	0/20	0.0%	Thumbigere-Math, 2009	13	0/1	0.0%
Junquera, 2009	11	12/12	100%	Stockmann, 2010	36	39/44	88.6%
Thumbigere-Math, 2009	12	3/19	15.8%	Hoefert, 2011	37	36/47	76.6%
Scoletta, 2010	14	7/13	53.8%	Lemound, 2011	38	18/20	90.0%
Williamson, 2010	28	40/40	100.0%	Wilde, 2011	39	29/33	87.9%
Atalay, 2011	29	4/10	40.0%	Coviello, 2012	40	0/4	0.0%
Manfredi, 2011	15	11/11	100.0%	Jabbour, 2012	20	5/8	62.5%
Mucke, 2011	17	72/102	70.6%	Schubert, 2012	41	47/54	87.0%
Ferlito, 2012	18	91/91	100.0%	Voss, 2012	42	20/21	95.2%
Jabbour, 2012	20	2/4	50.0%	Lesclous, 2014	24	10/23	43.5%
Martins, 2012	21	3/5	60.0%	Longo, 2014	23	8/15	53.3%
Vescovi, 2012	22	11/17	64.7%	Lopes, 2015	43	40/46	87.0%
Lesclous, 2014	24	2/8	25.0%	Rugani, 2015	44	17/23	73.9%
Hoefert, 2017	30	2/11	18.2%	Bodem, 2016	45	15/32	46.9%
Kim, 2017	31	162/242	66.9%	Hoefert, 2017	29	3/6	50.0%
				Kim, 2017	31	66/83	79.5%
				Giudice, 2018	46	19/23	82.6%
				Aljohani, 2019	47	46/60	76.7%
Total		462/680	67.9%	Total		512/648	79.0%

Tabla 2. Resolución completa en pacientes con ONMAF sometidos a tratamientos quirúrgicos.

ONMAF: osteonecrosis de los maxilares asociada a fármacos; Ref.: número referencia bibliográfica; n/N: número de casos con resolución completa/número total de sujetos tratados.

En el caso de la cirugía conservadora (tabla 2a), 462 (67.9%) de los 680 pacientes tratados tuvieron una resolución completa de sus lesiones de ONMAF. Estos pacientes presentaban una edad media de 63.1 años, el 71.4% eran mujeres y el 28.6% varones. Un 73.7% de las lesiones se localizaban en la mandíbula y un 26.3% en el maxilar superior. Por estadios, el 21.1% de las lesiones curadas eran estadio I, el 57.8% estadio II y otro 21.1% estadio III.

En cuanto a la cirugía extensa (tabla 2b), 512 pacientes (un 79.0%) de los 648 tratados mostraron una resolución completa de sus lesiones de ONMAF. Los pacientes curados tenían una edad media de 68.2 años; el 69.1% eran de sexo femenino y el 30.9% de sexo masculino. El 76.3% de las lesiones se localizaban en la mandíbula y el 23.7% restante en el maxilar superior. Un 17.3% de las lesiones eran estadio I, el 63.8% estadio II y el 18.9% restante, estadio III de la clasificación de las ONMAF.

La tabla 3 registra los resultados de los 11 estudios (21,23,25,31,40,46-51) que examinaron el tratamiento combinado de cirugía con colgajos. 205 (el 79.8%) de los 257 pacientes sometidos a esta terapia tuvieron una resolución completa de sus lesiones de ONMAF. Estos pacientes presentaban una edad media de 55.3 años; el 58.3% eran mujeres y el 41.7% varones. Un 81.6% de las lesiones se localizaban en la mandíbula y un 18.4% en el maxilar superior.

Por estadios, el 21.0% de las lesiones curadas eran estadio I, el 68.5% estadio II y un 11.5% estadio III.

Los resultados de los 11 estudios (9,15,26,29,39,40,45,52-55) que investigaron la suspensión de la administración del fármaco antirresortivo (“*drug holiday*”) en el tratamiento de la ONMAF se detallan en la tabla 4. Doscientos dos pacientes (un 79.8%) de los 253 con suspensión del fármaco mostraron una resolución completa de sus lesiones. Estos pacientes tenían una edad media de 60.2 años; el 80% eran de sexo femenino y el 20% de sexo masculino. Igualmente, el 80% de las lesiones se localizaban en la mandíbula y el 20% restante en el maxilar superior.

La tabla 5 muestra los resultados de los estudios que profundizaron en otras terapias para la ONMAF como el tratamiento con láser o la terapia coadyuvante con oxígeno hiperbárico.

Siete estudios (10,15,22,29,55-57) examinaron el tratamiento con láser de las lesiones de ONMAF (tabla 5a). Un 46.2% (55/119) de los pacientes tratados con láser tuvieron una resolución completa de sus lesiones. Éstos presentaban una edad media de 61.6 años; el 84.6% eran mujeres y el 15.4% varones. Un 61.5% de las lesiones se localizaban en la mandíbula y un 38.5% en el maxilar superior. El 85.7% de las lesiones curadas eran estadio I y el 14.3% estadio II de la clasificación de las ONMAF.

Finalmente, cinco estudios (13,19,32,52,58) analizaron la aplicación de oxígeno hiperbárico (OHB) como terapia coadyuvante en el tratamiento de las lesiones de ONMAF (tabla 5b). El 69.5% de estos pacientes (41/59) presentaron resolución completa de sus lesiones.

Estudio, año	Ref.	n/N	Porcentaje
Curi, 2011	48	20/25	80.0%
Bocanegra-Pérez, 2012	49	8/8	100.0%
Coviello, 2012	40	3/3	100.0%
Martins, 2012	21	12/14	85.7%
Mozzati, 2012	50	32/32	100.0%
Longo, 2014	23	32/34	94.1%
Kim, 2017	31	26/34	76.5%
Park, 2017	51	27/55	49.1%
Giudice, 2018	46	23/24	95.8%
Aljohani, 2019	47	12/14	85.7%
Valente, 2019	25	10/14	71.4%
	Total	205/257	79.8%

Tabla 3. Resolución completa en pacientes con ONMAF sometidos a cirugía + colgajos.

ONMAF: osteonecrosis de los maxilares asociada a fármacos; Ref.: número referencia bibliográfica; n/N: número de casos con resolución completa/número total de sujetos tratados

Estudio, año	Ref.	n/N	Porcentaje
Boonyapakorn, 2008	9	11/19	57.9%
Wutzl, 2008	26	24/41	58.5%
Atalay, 2011	29	11/20	55.0%
Bedogni, 2011	52	27/30	90.0%
Manfredi, 2011	15	5/7	71.4%
Wilde, 2011	39	10/10	100.0%
Coviello, 2012	40	3/7	42.9%
Kwon, 2012	53	6/6	100.0%
Bodem, 2015	54	5/10	50.0%
Bodem, 2016	45	9/15	60.0%
Favia, 2018	55	102/107	95.3%
	Total	202/253	79.8%

Tabla 4. Resolución completa en pacientes con ONMAF sometidos a suspensión del fármaco antirresortivo ("drug holiday").
ONMAF: osteonecrosis de los maxilares asociada a fármacos; Ref.: número referencia bibliográfica; n/N: número de casos con resolución completa/número total de sujetos tratados.

a. Tratamiento con Láser			
Estudio, año	Ref.	n/N	Porcentaje
Angiero 2009	10	6/10	60.0%
Stübinger 2009	56	8/8	100.0%
Rugani 2010	57	5/5	100.0%
Atalay 2011	29	7/10	70.0%
Manfredi 2011	15	8/9	88.9%
Vescovi 2012	22	40/76	52.6%
Favia 2018	55	0/24	0.0%
	Total	55/119	46.2%
b. Terapia coadyuvante con OHB			
Estudio, año	Ref.	n/N	Porcentaje
Elad, 2006	32	5/12	41.7%
Farrugia, 2006	58	0/1	0.0%
Thumbigere-Math, 2009	13	1/4	25.0%
Bedogni, 2011	52	27/30	90.0%
Freiberger, 2012	19	13/25	52.0%
	Total	41/59	69.5%

Tabla 5. Resolución completa en pacientes con ONMAF sometidos a tratamiento con láser o a terapia coadyuvante con OHB.
ONMAF: osteonecrosis de los maxilares asociada a fármacos; OHB: oxígeno hiperbárico; Ref.: número referencia bibliográfica; n/N: número de casos con resolución completa/número total de sujetos tratados.

DISCUSIÓN

En el presente estudio, 100 (28.9%) de los 346 pacientes con ONMAF sometidos a tratamiento médico (antibióticos + antisépticos) alcanzaron la resolución completa de sus lesiones. De los diecinueve estudios que analizaron el tratamiento médico de las lesiones de ONMAF, doce (7-13,15,16,18,2,24) indicaron porcentajes de resolución más bajos y los siete restantes (14,17, 19-21, 23,25), tasas de resolución más altas.

Scoletta y cols. (14) consiguieron las mayores tasas de resolución (87.5%) en 37 pacientes con lesiones de ONMAF. El protocolo médico incluyó una dosis inicial de clorhexidina al 0.12%, seguida de una pauta antibiótica (amoxicilina+ácido clavulánico). Estos autores consideran que el tratamiento antibiótico consigue aliviar el dolor, prevenir la progresión de la enfermedad y mejorar la calidad de vida del paciente con ONMAF.

Lazarovici y cols. (12) evaluaron 101 pacientes con ONMAF, los cuales recibieron diferentes tratamientos antibióticos dependiendo del grado de severidad de la enfermedad: los pacientes con ONMAF leve recibieron amoxicilina oral, doxiciclina o clindamicina durante aproximadamente 1 año. En los pacientes con formas más severas se optó por penicilina IV durante 4-6 semanas, o clindamicina en caso de alergia. Se concluyó que el tratamiento médico es más eficaz conforme menos grave es la ONMAF. Así, en los estadios iniciales de la enfermedad el tratamiento debe ser preventivo y conservador; mientras que, en los avanzados, se debe tomar un enfoque quirúrgico.

El abordaje conservador con enjuagues bucales antisépticos y antibióticos tiene como objetivo reducir el riesgo de infección del hueso expuesto y está especialmente indicado en pacientes con hueso expuesto pero sin signos de infección (18). El tratamiento antimicrobiano con antibióticos y antisépticos, por sí solo, produce buenos resultados a largo plazo respecto al alivio del dolor y la prevención de la progresión de la ONMAF. El objetivo de la terapia con antibióticos+antisépticos debe ser facilitar la auto-reparación del hueso necrótico o, al menos, intentar detener la progresión de la exposición ósea (14). Sin embargo, una vez desarrollada la ONMAF, los antibióticos sistémicos tienen dificultad para llegar a las bacterias en el secuestro óseo necrótico, por lo que tienen una influencia nula o escasa en los casos avanzados de la enfermedad que presentan importantes exposiciones de hueso necrótico. Un aspecto importante es la identificación de las especies bacterianas involucradas en el desarrollo de la ONMAF para establecer una antibioterapia específica frente a las mismas y así tener un mejor control de la enfermedad (20).

En el presente estudio, 462 (67.9%) de los 680 pacientes con ONMAF sometidos a tratamientos quirúrgicos conservadores, obtuvieron una resolución completa de la enfermedad. De los 20 estudios que

analizaron el tratamiento quirúrgico conservador de las lesiones de ONMAF, catorce (7-10,13,14,20-22,24,26,29-31) indicaron unos porcentajes de resolución más bajos y los 6 restantes (11,15,17,18,27,28), tasas de resolución más altas.

Ferlito y cols. (18) alcanzaron la resolución completa de todos sus casos tras analizar 91 pacientes con ONMAF mediante 2 fases de tratamiento: una primera fase médica conservadora y una posterior fase quirúrgica (secuestrectomía). Se observó una curación completa en todos los pacientes y, a pesar de que la muestra de estudio es pequeña, se concluyó que este procedimiento evita dañar el hueso sano adyacente y una posible recurrencia de la enfermedad.

Wutzl y cols. (26) evaluaron 41 pacientes con ONMAF, en los que se estableció un primer tratamiento antibiótico sistémico, y una posterior secuestrectomía y decortización. Así, se observó que 24 pacientes (58.5%) presentaban la mucosa intacta y un alivio del dolor, y se concluyó que la mínima resección de hueso necrótico resulta fiable para tratar la ONMAF establecida.

En el presente estudio, 512 (79.0%) de los 648 pacientes con ONMAF sometidos a tratamientos quirúrgicos extensos, tuvieron una resolución completa de la enfermedad. De los 23 estudios que analizaron el tratamiento quirúrgico extenso de las lesiones de ONMAF, trece (8,13,20,23,24,30,32,33,37,40,44,45,47) indicaron porcentajes de resolución más bajos y los 10 restantes (31,34-36,38,39,41-43,46), tasas de resolución más altas.

Carlson y cols. (34) consiguieron una de las mayores tasas de resolución (91.9%) en 74 pacientes con lesiones de ONMAF y en terapia con bifosfonatos orales e intravenosos. Así, de las 95 lesiones estudiadas, 87 (91.6%) experimentaron una resolución completa, concluyendo que la resección de la osteonecrosis, independientemente de la vía de administración de los bifosfonatos, permite obtener una curación considerablemente aceptable de la enfermedad.

Bodem y cols. (45) evaluaron la efectividad de la terapia quirúrgica en una población de estudio homogénea (39 pacientes) con ONMAF en estadios II y III, obteniendo un porcentaje de resolución del 46.9%. Analizaron la remoción completa del hueso necrótico en 47 lesiones, de manera que 35 (74.5%) se curaron exitosamente y 12 (25.5%) no mejoraron. Sin embargo, sigue siendo un motivo de discusión actual cuál de los estadios de la ONMAF se beneficia más de la terapia quirúrgica.

La mayoría de los estudios que evalúan diferentes enfoques de tratamiento de la ONMAF se han visto limitados por la heterogeneidad de las poblaciones estudiadas con respecto a los protocolos de tratamiento previos utilizados o por la vía de administración del fármaco antirresortivo (45).

El resultado del tratamiento quirúrgico está condicionado por la extensión clínica inicial de la ONMAF tanto a nivel de los tejidos blandos (pérdida de integridad de la mucosa oral) como de los duros (hueso necrótico). No obstante, la lesión mucosa no es de importancia primordial, sino que son las lesiones óseas las que determinan la progresión y evolución de la enfermedad (24).

Por lo general, el tratamiento quirúrgico se recomienda en los pacientes con estadios avanzados de la ONMAF (estadios II y III). La falta de epitelización expone el hueso necrótico a la microbiota oral, lo que puede resultar en el desarrollo de infecciones persistentes y recurrentes que complican la evolución de la enfermedad. En consonancia con lo indicado en otros estudios, el éxito del tratamiento quirúrgico está relacionado con la extirpación completa del hueso necrótico. La definición de unos márgenes de resección adecuados parece ser un factor crucial aunque incierto (46).

En principio, el tratamiento quirúrgico de la ONMAF debe ser tan conservador como sea posible, aunque en los casos quirúrgicos claros, el tratamiento extenso ha mostrado resultados superiores al tratamiento más conservador. La principal preocupación inmediata tras la cirugía es el riesgo de recurrencia que es menor cuanto más extensa es la cirugía. Por el contrario esta mayor extensión quirúrgica se asocia con una mayor morbilidad del paciente (31).

En este trabajo, el 79.8% de los pacientes con ONMAF (205/257) sometidos a cirugía+colgajos, consiguieron la resolución completa de sus lesiones. De los once estudios que analizaron la eficacia de la cirugía+colgajos en el tratamiento de las lesiones de ONMAF, tres (25,31,51) indicaron porcentajes de resolución más bajos y los ocho restantes (21,23,40,46-50), tasas de resolución más altas.

La asociación de cirugía+colgajos permite el cierre de las heridas y la protección del hueso, alcanzando mejores tasas de curación. Los colgajos se caracterizan por su sencillez, pocas complicaciones asociadas y buenas estabilidad mecánica y vascularización que promueven la curación de los tejidos. No obstante, en el caso de los colgajos libres, existen algunas limitaciones como su complejidad, un tiempo quirúrgico más prolongado o el riesgo de morbilidad del sitio donante (47).

Mozzati y cols. (50) obtuvieron la resolución completa de las lesiones en todos sus casos al evaluar a 32 pacientes con ONMAF (estadio II). El tratamiento consistió en la remoción del hueso necrótico, empleando plasma rico en factores de crecimiento (PRGF), consiguiendo acelerar la vascularización y la regeneración de los tejidos.

Ningún paciente desarrolló complicaciones ni se apreciaron signos de infección residual o exposición ósea.

Park y cols. (51) evaluaron 55 pacientes con ONMAF, obteniendo una tasa de resolución de las lesiones del 49.1%. Estudiaron la asociación de la proteína morfogenética ósea (BMP-2), estimulante de la remodelación ósea, con los colgajos de fibrina ricos en leucocitos y plaquetas (L-PRF). Veinticinco pacientes fueron tratados exclusivamente con L-PRF y treinta, con una combinación de ambos colgajos, observándose que en este último grupo se obtenían mejores resultados clínicos. Sin embargo, estos resultados están limitados por el pequeño tamaño de la muestra y la ausencia de grupos control y tratados exclusivamente con BMP-2.

En el presente estudio, el 79.8% de los pacientes con ONMAF (202/253) sometidos a la suspensión del fármaco antirresortivo experimentó una resolución completa de las lesiones. De los once estudios que analizaron esta variable, cuatro (39,52,53,55) indicaron porcentajes de resolución más altos; mientras que los siete restantes (9,15,26,29,40,45,54), tasas de resolución más bajas.

Favia y cols. (55) obtuvieron un porcentaje de resolución de las lesiones del 95.3%, al analizar 106 pacientes con ONMAF, clasificándolos según su estado de salud: el grupo 1 (85 pacientes), cuyo tratamiento consistió en la suspensión de los bifosfonatos, administración de antibióticos y remoción del hueso necrótico, consiguiendo que todas las lesiones en estadios I y II y el 86.5% de las lesiones en estadio III curaran completamente; el grupo 2 (21 pacientes), en los que se combinó el láser de diodo con la remoción del secuestro óseo, lo cual no supuso ninguna curación completa de las lesiones. Sin embargo, el hecho de que el grupo 2 esté constituido por una muestra muy pequeña limita el análisis estadístico.

Wutzl y cols. (26) consiguieron una tasa de resolución de las lesiones del 58.5% tras evaluar 41 pacientes con ONMAF, los cuales detuvieron la terapia con bifosfonatos previamente a la cirugía (secuestrectomía y decortización). Sin embargo, no se confirmó si dicha suspensión tenía efectos positivos en los resultados, al no comprobar si todos los pacientes detuvieron realmente su administración.

La suspensión de la administración del fármaco antirresortivo (*“drug holiday”*) es una medida con resultados contradictorios. Para unos no tiene influencia significativa en el éxito del tratamiento de la ONMAF, mientras que, para otros la interrupción del tratamiento farmacológico favorece el resultado quirúrgico. No obstante se requirieron nuevos estudios con poblaciones más homogéneas para poder establecer el verdadero impacto de esta medida sobre el tratamiento de la OMAF (45).

En el presente estudio, el 46.2% de los pacientes con ONMAF (55/119) sometidos a tratamiento con láser experimentó una resolución completa de las lesiones. De los siete estudios que analizaron esta variable, seis

(10,15,22,29,56,57) indicaron porcentajes de resolución más altos; mientras que sólo un estudio (55) presentó una tasa de resolución más baja.

Vescovi y cols. (22) consiguieron un porcentaje de resolución de las lesiones del 52.6%. Se trataron 151 pacientes con 139 lesiones de ONMAF mediante distintas terapias: terapia médica (antibióticos y enjuagues antimicrobianos); terapia quirúrgica (secuestrectomía, desbridamiento y curetaje); aplicaciones de láser a baja intensidad (LLLT), con un efecto bioestimulante óseo; y del láser Erbium:YAG, con efecto bactericida y bioestimulante. Se determinó que la combinación del láser junto al tratamiento quirúrgico mejora los resultados terapéuticos.

El uso de diferentes longitudes de onda láser en el tratamiento de la ONMAF se basa en su efecto bioestimulante tanto en tejidos blandos como duros. Es muy útil en el tratamiento de pacientes que presentan problemas de sangrado en los que está contraindicado el tratamiento quirúrgico (15). La utilización del láser incrementa su eficacia terapéutica cuanto más temprana sea la intervención sobre la enfermedad, consiguiendo una mayor mejoría clínica y mejores tasas de curación. Sin embargo, su uso no está indicado en los casos graves de ONMAF (22).

Por último, el 69.5% de los pacientes con ONMAF (41/59) sometidos a una terapia coadyuvante con oxígeno hiperbárico (OHB) alcanzó una resolución completa de las lesiones. De los cinco estudios que analizaron esta terapia, cuatro (13,19,32,58) obtuvieron porcentajes de resolución más bajos; mientras que sólo un estudio (52) obtuvo una tasa de resolución más alta.

Bedogni y cols. (52) analizaron 30 pacientes con lesiones de ONMAF en estadios II y III, obteniendo un porcentaje de resolución del 90%. Para el tratamiento, se detuvo la terapia con bifosfonatos, se les dio 30 sesiones de OHB y se procedió a la resección de los segmentos necróticos óseos, tras la cual, se volvieron a administrar 30 sesiones de OHB. Así, consiguieron reducir el dolor en todos los pacientes.

Freiberger y cols. (19) analizaron la efectividad del OHB en 42 pacientes con ONMAF. Así, el 68% experimentó una mejoría de las lesiones; el 52% obtuvo una curación gingival completa; y el total de los pacientes tratados con OHB, experimentó un alivio del dolor con mayor rapidez. La terapia con oxígeno hiperbárico (OHB) busca el aumento de la oxigenación de los tejidos avasculares como el hueso necrótico. En los estudios realizados, el OHB aceleró la disminución tanto del tamaño de la lesión como del dolor. El OHB puede formar parte del tratamiento multimodal de casos severos de ONMAF ya que, aparte de los beneficios anteriormente comentados, reduce el edema y la inflamación, ejerce una acción microbicida, estimula la angiogénesis y favorece la reparación tisular (19).

CONCLUSIONES

La pauta más adecuada para el tratamiento de la ONMAF sigue siendo motivo de constante estudio. El tratamiento quirúrgico asociado o no a otras opciones terapéuticas es el que mejor resultado clínico presenta. La efectividad del tratamiento está muy condicionada por el estadio clínico de la enfermedad. En el presente estudio, la resolución completa de casos de ONMAF se observó –en orden decreciente– con las siguientes opciones terapéuticas: la cirugía más colgajos (79.8%); la suspensión del fármaco antirresortivo (“*drug holiday*”) junto con cirugía (79.8%); la cirugía extensa (79.0%); la terapia coadyuvante con oxígeno hiperbárico más cirugía (69.5%); la cirugía conservadora (67.9%); la terapia con láser (46.2%) y, finalmente, el tratamiento médico conservador con antibióticos+antisépticos (28.9%).

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Omolehinwa TT, Akintoye SO. Chemical and Radiation-Associated Jaw Lesions. *Dent Clin North Am.* 2016;60(1):265-77. DOI: 10.1016/j.cden.2015.08.009
2. Yang G, Singh S, Chen Y, Hamadeh IS, Langae T, McDonough CW, et al. Pharmacogenomics of osteonecrosis of the jaw. *Bone.* 2019;124:75-82. DOI: 10.1016/j.bone.2019.04.010.
3. Anesi A, Generali L, Sandoni L, Pozzi S, Grande A. From Osteoclast Differentiation to Osteonecrosis of the Jaw: Molecular and Clinical Insights. *Int J Mol Sci.* 2019;20(19):4925. DOI: 10.3390/ijms20194925.
4. Beth-Tasdogan NH, Mayer B, Hussein H, Zolk O. Interventions for managing medication-related osteonecrosis of the jaw. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;10:CD012432. DOI: 10.1002/14651858.CD012432.pub2.
5. Nicolatou-Galitis O, Schiødt M, Mendes RA, Ripamonti C, Hope S, Drudge-Coates L, et al. Medication-related osteonecrosis of the jaw: definition and best practice for prevention, diagnosis, and treatment. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2019;127(2):117-135. DOI: 10.1016/j.oooo.2018.09.008.
6. Yamada SI, Kurita H, Kondo E, Suzuki S, Nishimaki F, Yoshimura N, et al. Treatment outcomes and prognostic factors of medication-related osteonecrosis of the jaw: a case- and literature-based review. *Clin Oral Investig.* 2019;23(8):3203-3211. DOI: 10.1007/s00784-018-2743-0.
7. Montebugnoli L, Felicetti L, Gissi DB, Pizzigallo A, Pellicioni GA, Marchetti C. Biphosphonate-associated osteonecrosis can be controlled by nonsurgical management. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2007;104(4):473-7. DOI: 10.1016/j.tripleo.2007.01.008

8. Yarom N, Yahalom R, Shoshani Y, Hamed W, Regev E, Elad S. Osteonecrosis of the jaw induced by orally administered bisphosphonates: incidence, clinical features, predisposing factors and treatment outcome. *Osteoporos Int.* 2007;18(10):1363-70. DOI: 10.1007/s00198-007-0384-2
9. Boonyapakorn T, Schirmer I, Reichart PA, Sturm I, Massenkeil G. Bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws: prospective study of 80 patients with multiple myeloma and other malignancies. *Oral Oncol.* 2008;44(9):857-69. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2007.11.012
10. Angiero F, Sannino C, Borloni R, Crippa R, Benedicenti S, Romanos GE. Osteonecrosis of the jaws caused by bisphosphonates: evaluation of a new therapeutic approach using the Er:YAG laser. *Lasers Med Sci.* 2009;24(6):849-56. DOI: 10.1007/s10103-009-0654-7
11. Junquera L, Gallego L, Cuesta P, Pelaz A, de Vicente JC. Clinical experiences with bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws: analysis of 21 cases. *Am J Otolaryngol.* 2009;30(6):390-5. DOI: 10.1016/j.amjoto.2008.07.014
12. Lazarovici TS, Yahalom R, Taicher S, Elad S, Hardan I, Yarom N. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: a single-center study of 101 patients. *J Oral Maxillofac Surg.* 2009;67(4):850-5. DOI: 10.1016/j.joms.2008.11.015
13. Thumbigere-Math V, Sabino MC, Gopalakrishnan R, Huc-kabay S, Dudek AZ, Basu S, et al. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: clinical features, risk factors, management, and treatment outcomes of 26 patients. *J Oral Maxillofac Surg.* 2009;67(9):1904-13. DOI: 10.1016/j.joms.2009.04.051
14. Scoletta M, Arduino PG, Dalmaso P, Broccoletti R, Moz-zati M. Treatment outcomes in patients with bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: a prospective study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2010;110(1):46-53. DOI: 10.1016/j.tripleo.2010.02.020
15. Manfredi M, Merigo E, Guidotti R, Meleti M, Vescovi P. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: a case series of 25 patients affected by osteoporosis. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2011;40(3):277-84. DOI: 10.1016/j.ijom.2010.11.002
16. Moretti F, Pelliccioni GA, Montebugnoli L, Marchetti C. A prospective clinical trial for assessing the efficacy of a minimally invasive protocol in patients with bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2011;112(6):777-82. DOI: 10.1016/j.tripleo.2011.07.004
17. Mücke T, Koschinski J, Deppe H, Wagenpfeil S, Pautke C, Mitchell DA, Wolff KD, Hölzle F. Outcome of treatment and parameters influencing recurrence in patients with bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2011;137(5):907-13. DOI: 10.1007/s00432-010-0953-1
18. Ferlito S, Puzzo S, Palermo F, Verzi P. Treatment of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: presentation of a protocol and an observational longitudinal study of an Italian series of cases. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2012;50(5):425-9. DOI: 10.1016/j.bjoms.2011.08.004
19. Freiburger JJ, Padilla-Burgos R, McGraw T, Suliman HB, Kraft KH, Stolp BW, et al. What is the role of hyperbaric oxygen in the management of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: a randomized controlled trial of hyperbaric oxygen as an adjunct to surgery and antibiotics. *J Oral Maxillofac Surg.* 2012;70(7):1573-83. DOI: 10.1016/j.joms.2012.04.001
20. Jabbour Z, El-Hakim M, Mesbah-Ardakani P, Henderson JE, Albuquerque R Jr. The outcomes of conservative and surgical treatment of stage 2 bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: a case series. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2012;41(11):1404-9. DOI: 10.1016/j.ijom.2012.05.012
21. Martins MA, Martins MD, Lascala CA, Curi MM, Migliorati CA, Tenis CA, et al. Association of laser phototherapy with PRP improves healing of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws in cancer patients: a preliminary study. *Oral Oncol.* 2012;48(1):79-84. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2011.08.010
22. Vescovi P, Merigo E, Meleti M, Manfredi M, Guidotti R, Nammour S. Bisphosphonates-related osteonecrosis of the jaws: a concise review of the literature and a report of a single-centre experience with 151 patients. *J Oral Pathol Med.* 2012;41(3):214-21. DOI: 10.1111/j.1600-0714.2011.01091.x
23. Longo F, Guida A, Aversa C, Pavone E, Di Costanzo G, Ramaglia L, et al. Platelet rich plasma in the treatment of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: personal experience and review of the literature. *Int J Dent.* 2014;2014:298945. DOI: 10.1155/2014/298945
24. Lesclous P, Grabar S, Abi Najm S, Carrel JP, Lombardi T, Saffar JL, et al. Relevance of surgical management of patients affected by bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws. A prospective clinical and radiological study. *Clin Oral Investig.* 2014;18(2):391-9. DOI: 10.1007/s00784-013-0979-2
25. Valente NA, Chatelain S, Alfonsi F, Mortellaro C, Barone A. Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw: The Use of Leukocyte-Platelet-Rich Fibrin as an Adjunct in the Treatment. *J Craniofac Surg.* 2019;30(4):1095-1101. DOI: 10.1097/SCS.0000000000005475
26. Wutzl A, Biedermann E, Wanschitz F, Seemann R, Klug C, Baumann A, et al. Treatment results of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *Head Neck.* 2008;30(9):1224-30. DOI: 10.1002/hed.20864
27. Alons K, Kuijpers SC, de Jong E, van Merkesteyn JP. Treating low- and medium-potency bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws with a protocol for the treat-

- ment of chronic suppurative osteomyelitis: report of 7 cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2009;107(2):e1-7. DOI: 10.1016/j.tripleo.2008.09.021
28. Williamson RA. Surgical management of bisphosphonate induced osteonecrosis of the jaws. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2010;39(3):251-5. DOI: 10.1016/j.ijom.2009.11.014
 29. Atalay B, Yalcin S, Emes Y, Aktas I, Aybar B, Issever H, Mandel NM, Cetin O, Oncu B. Bisphosphonate-related osteonecrosis: laser-assisted surgical treatment or conventional surgery? *Lasers Med Sci.* 2011;26(6):815-23. DOI: 10.1007/s10103-011-0974-2
 30. Hoefert S, Yuan A, Munz A, Grimm M, Elayouti A, Reinert S. Clinical course and therapeutic outcomes of operatively and non-operatively managed patients with denosumab-related osteonecrosis of the jaw (DRONJ). *J Craniomaxillofac Surg.* 2017;45(4):570-578. DOI: 10.1016/j.jcms.2017.01.013.
 31. Kim HY, Lee SJ, Kim SM, Myoung H, Hwang SJ, Choi JY, et al. Extensive Surgical Procedures Result in Better Treatment Outcomes for Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw in Patients With Osteoporosis. *J Oral Maxillofac Surg.* 2017;75(7):1404-1413. DOI: 10.1016/j.joms.2016.12.014
 32. Elad S, Yarom N, Hamed W, Ayalon S, Yahalom R, Regev E. Osteomyelitis and necrosis of the jaw in patients treated with bisphosphonates: a comparative study focused on multiple myeloma. *Clin Lab Haematol.* 2006;28(6):393-8. DOI: 10.1111/j.1365-2257.2006.00841.x
 33. Eckert AW, Maurer P, Meyer L, Kriwalsky MS, Rohrberg R, Schneider D, et al. Bisphosphonate-related jaw necrosis: severe complication in maxillofacial surgery. *Cancer Treat Rev.* 2007;33(1):58-63. DOI: 10.1016/j.ctrv.2006.09.003
 34. Carlson ER, Basile JD. The role of surgical resection in the management of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *J Oral Maxillofac Surg.* 2009;67(5 Suppl):85-95. DOI: 10.1016/j.joms.2009.01.006
 35. Markose G, Mackenzie FR, Currie WJ, Hislop WS. Bisphosphonate osteonecrosis: a protocol for surgical management. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2009;47(4):294-7. DOI: 10.1016/j.bjoms.2009.01.007
 36. Stockmann P, Hinkmann FM, Lell MM, Fenner M, Vairaktaris E, Neukam FW, et al. Panoramic radiograph, computed tomography or magnetic resonance imaging. Which imaging technique should be preferred in bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw? A prospective clinical study. *Clin Oral Investig.* 2010;14(3):311-7. DOI: 10.1007/s00784-009-0293-1
 37. Hoefert S, Eufinger H. Relevance of a prolonged preoperative antibiotic regime in the treatment of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *J Oral Maxillofac Surg.* 2011;69(2):362-80. DOI: 10.1016/j.joms.2010.06.200
 38. Lemound J, Eckardt A, Kokemüller H, von See C, Voss PJ, Tavassol F, et al. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the mandible: reliable soft tissue reconstruction using a local myofascial flap. *Clin Oral Investig.* 2012;16(4):1143-52. DOI: 10.1007/s00784-011-0596-x
 39. Wilde F, Heufelder M, Winter K, Hendricks J, Frerich B, Schramm A, et al. The role of surgical therapy in the management of intravenous bisphosphonates-related osteonecrosis of the jaw. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2011;111(2):153-63. DOI: 10.1016/j.tripleo.2010.04.015
 40. Coviello V, Peluso F, Dehkhargani SZ, Verdugo F, Raffaelli L, Manicone PF, et al. Platelet-rich plasma improves wound healing in multiple myeloma bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw patients. *J Biol Regul Homeost Agents.* 2012;26(1):151-5.
 41. Schubert M, Klatter I, Linek W, Müller B, Döring K, Eckelt U, et al. The saxon bisphosphonate register - therapy and prevention of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *Oral Oncol.* 2012;48(4):349-54. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2011.11.004
 42. Voss PJ, Joshi Oshero J, Kovalova-Müller A, Veigel Merino EA, Sauerbier S, Al-Jamali J, et al. Surgical treatment of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: technical report and follow up of 21 patients. *J Craniomaxillofac Surg.* 2012;40(8):719-25. DOI: 10.1016/j.jcms.2012.01.005
 43. Lopes RN, Rabelo GD, Rocha AC, Carvalho PA, Alves FA. Surgical Therapy for Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw: Six-Year Experience of a Single Institution. *J Oral Maxillofac Surg.* 2015;73(7):1288-95. DOI: 10.1016/j.joms.2015.01.008
 44. Rugani P, Acham S, Kirnbauer B, Truschnegg A, Obermayer-Pietsch B, Jakse N. Stage-related treatment concept of medication-related osteonecrosis of the jaw-a case series. *Clin Oral Investig.* 2015;19(6):1329-38. DOI: 10.1007/s00784-014-1384-1
 45. Bodem JP, Schaal C, Kargus S, Saure D, Mertens C, Engel M, et al. Surgical management of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw stages II and III. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2016;121(4):367-72. DOI: 10.1016/j.oooo.2015.10.033
 46. Giudice A, Barone S, Giudice C, Bennardo F, Fortunato L. Can platelet-rich fibrin improve healing after surgical treatment of medication-related osteonecrosis of the jaw? A pilot study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2018;126(5):390-403. DOI: 10.1016/j.oooo.2018.06.007
 47. Aljohani S, Troeltzsch M, Hafner S, Kaeppler G, Mast G, Otto S. Surgical treatment of medication-related osteonecrosis of the upper jaw: Case series. *Oral Dis.* 2019;25(2):497-507. DOI: 10.1111/odi.12992

48. Curi MM, Cossolin GS, Koga DH, Zardetto C, Christianini S, Feher O, et al. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws--an initial case series report of treatment combining partial bone resection and autologous platelet-rich plasma. *J Oral Maxillofac Surg.* 2011;69(9):2465-72. DOI: 10.1016/j.joms.2011.02.078
49. Bocanegra-Pérez S, Vicente-Barrero M, Knezevic M, Castellano-Navarro JM, Rodríguez-Bocanegra E, Rodríguez-Millares J, et al. Use of platelet-rich plasma in the treatment of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2012;41(11):1410-5. DOI: 10.1016/j.ijom.2012.04.020
50. Mozzati M, Gallesio G, Arata V, Pol R, Scoletta M. Platelet-rich therapies in the treatment of intravenous bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: a report of 32 cases. *Oral Oncol.* 2012;48(5):469-74. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2011.12.004
51. Park JH, Kim JW, Kim SJ. Does the Addition of Bone Morphogenetic Protein 2 to Platelet-Rich Fibrin Improve Healing After Treatment for Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw? *J Oral Maxillofac Surg.* 2017;75(6):1176-1184. DOI: 10.1016/j.joms.2016.12.005
52. Bedogni A, Saia G, Bettini G, Tronchet A, Totola A, Bedogni G, et al. Long-term outcomes of surgical resection of the jaws in cancer patients with bisphosphonate-related osteonecrosis. *Oral Oncol.* 2011;47(5):420-4. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2011.02.024
53. Kwon YD, Lee DW, Choi BJ, Lee JW, Kim DY. Short-term teriparatide therapy as an adjunctive modality for bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *Osteoporos Int.* 2012;23(11):2721-5. DOI: 10.1007/s00198-011-1882-9
54. Bodem JP, Kargus S, Engel M, Hoffmann J, Freudsperger C. Value of nonsurgical therapeutic management of stage I bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *J Craniomaxillofac Surg.* 2015;43(7):1139-43. DOI: 10.1016/j.jcms.2015.05.019
55. Favia G, Tempesta A, Limongelli L, Crincoli V, Maiorano E. Medication-related osteonecrosis of the jaw: Surgical or non-surgical treatment? *Oral Dis.* 2018;24(1-2):238-242. DOI: 10.1111/odi.12764
56. Stübinger S, Dissmann JP, Pinho NC, Saldamli B, Seitz O, Sader R. A preliminary report about treatment of bisphosphonate related osteonecrosis of the jaw with Er:YAG laser ablation. *Lasers Surg Med.* 2009;41(1):26-30. DOI: 10.1002/lsm.20730
57. Rugani P, Acham S, Truschnegg A, Obermayer-Pietsch B, Jakse N. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws: surgical treatment with ErCrYSGG-laser. Case report. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2010;110(6):e1-6. DOI: 10.1016/j.tripleo.2010.08.013
58. Farrugia MC, Summerlin DJ, Krowiak E, Huntley T, Freeman S, Borrowdale R, et al. Osteonecrosis of the mandible or maxilla associated with the use of new generation bisphosphonates. *Laryngoscope.* 2006;116(1):115-20. DOI: 10.1097/01.mlg.0000187398.51857.3c

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores/as de este artículo declaran no tener ningún tipo de conflicto de intereses respecto a lo expuesto en el presente trabajo.

Si desea citar nuestro artículo:

González Muñoz M, Rodríguez-Archilla A. Efectividad de los distintos tratamientos de la osteonecrosis de los maxilares asociada a fármacos. *Actual Med.* 2021; 106(812): 66-77. DOI: 10.15568/am.2021.812.rev02