

Tratamientos emergentes de osteonecrosis de los maxilares asociada a medicamentos: Una revisión narrativa

Emerging treatment of medication-related osteonecrosis of the jaw: A narrative review

Sergio Gutiérrez Braghetto¹ Javiera Cancino González² Pablo Navarro Wike¹ Claudia Mancilla Villalobos^{3,4}

¹Servicio de Cirugía Maxilofacial, Hospital San Juan de Dios, Santiago de Chile.

²Servicio de Cirugía Maxilofacial, Hospital San José, Santiago de Chile.

³Cirujano Maxilofacial, Servicio de Cirugía Maxilofacial, Hospital San Juan de Dios, Santiago de Chile.

⁴Facultad de Odontología, Universidad de Chile, Santiago de Chile.

Correspondence

Sergio Gutiérrez Braghetto
Hospital San Juan de Dios
Santiago
Chile

E-mail: sgutierrezb@uft.edu

ORCID: 0000-0003-3159-6968

GUTIÉRREZ BS, CANCINO GJ, NAVARRO WP, MANCILLA CV. Tratamientos emergentes de osteonecrosis de los maxilares asociada a medicamentos: Una revisión narrativa. *Craniofac Res.* 2023; 2(1):65-71.

RESUMEN: La osteonecrosis de los maxilares asociada a medicamentos es un efecto adverso a fármacos antirresortivos, caracterizado por la presencia de hueso necrótico en el área maxilofacial, con o sin exposición ósea, que no sana en 8 semanas en pacientes sin cáncer oral y sin haber recibido radioterapia en región craneofacial. Existen distintos factores que aumentan el riesgo de producir esta patología y su diagnóstico se basa en categorizar la lesión en cuatro estadios según su progresión. Si bien, no existe un tratamiento estándar reportado en la literatura para la osteonecrosis de los maxilares inducida por medicamentos, la AAOMS en su última actualización el año 2022 describe que el objetivo terapéutico principal es eliminar el dolor, controlar la infección y evitar la progresión y ocurrencia de necrosis ósea, manteniendo o mejorando la calidad de vida de los pacientes. Esto ha llevado a los investigadores y clínicos a buscar nuevas alternativas terapéuticas coadyuvantes al tratamiento conservador o quirúrgico, las cuales se pueden encontrar reportadas el uso de Oxígeno Hiperbárico, Laserterapia, Uso de Concentrados plaquetarios, Ozono, y Agentes anabólicos como la teriparatida y proteína morfogenética humana recombinante, antioxidantes como la vitamina E y pentoxifilina con el fin de mejorar pronóstico y calidad de vida de los pacientes. En la presente revisión se emplearon resultados extraídos manualmente de artículos indexados en las bases de datos PUBMED y SCOPUS que responden a la búsqueda de los términos: medication-related osteonecrosis of the jaw, treatment y oral surgery, con el objetivo de describir los tratamientos emergentes para la osteonecrosis de los maxilares asociada a medicamentos, discutiendo los distintos enfoques terapéuticos descritos.

PALABRAS CLAVE: Osteonecrosis de los maxilares inducida por medicamentos, tratamiento y cirugía oral

INTRODUCCIÓN

La osteonecrosis de los maxilares asociada a medicamentos (ONM) es un efecto adverso a fármacos antirresortivos, caracterizado por la presencia de hueso necrótico en el área maxilofacial, con o sin exposición ósea, que no sana en 8 semanas en pacientes sin cáncer oral y sin haber recibido radioterapia en región craneofacial (Goker *et al.*, 2021).

Esta patología fue descrita por primera vez el año 2003 por Robert Marx y se produce en pacientes que han

sido tratados por medicamentos antirresortivos, tales como bisfosfonatos, anticuerpos monoclonales como Denosumab y antiangiogénicos (Govaerts *et al.*, 2020; Di Fede *et al.*, 2021).

La literatura describe una incidencia de 1-15% entre pacientes tratados por antirresortivos para tratamiento oncológico y un 0.01% en pacientes por osteoporosis (Di Fede *et al.*, 2021; Dos Santos *et al.*, 2021). El tratamiento de la ONM varía según el estadio o severidad que presen-

te el paciente, desde lo más conservador hasta el tratamiento quirúrgico si es necesario, sin embargo, no existe un gold estándar terapéutico para esta patología y no hay un consenso descrito en la literatura (Goker *et al.*, 2021; Di Fede *et al.*, 2021). Sumado a esto, la falla en los tratamientos convencionales para la ONM ha incentivado a buscar distintas estrategias terapéuticas, como la teriparatida, uso de pentoxifilina asociado o no a tocoferol, laser terapia, ozono, oxígeno hiperbárico, protocolo conservador con profilaxis antibiótica y aplicación de fibrina rica en plaquetas (PRF) (Dos Santos *et al.*, 2021; Beth-Tasdogan *et al.*, 2017).

Es por esto que el siguiente trabajo tiene como objetivo describir los tratamientos emergentes alternativos para la osteonecrosis de los maxilares asociada a medicamentos, discutiendo los distintos enfoques terapéuticos descritos.

MATERIAL Y MÉTODO

Se utilizaron resultados extraídos manualmente de artículos indexados a las bases de datos de PUBMED y SCOPUS que responden a la búsqueda de los términos medication-related osteonecrosis of the jaw, treatment, oral surgery. En cuanto a los criterios de inclusión, se consideraron, revisiones sistemáticas, metaanálisis, ensayos clínicos, estudios observacionales y reporte/serie de casos publicados entre 2007 y 2022, en idiomas inglés o español.

RESULTADOS

Los bifosfonatos, fueron sintetizados en el siglo XIX por químicos, los cuales buscaban prevenir el depósito industrial de carbonato de calcio en sus chimeneas. En 1990 se introducen en el mercado, como una alternativa a las terapias de reemplazo de hormonas para el tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica y ciertas patologías osteolíticas como la hipercalcemia tumoral maligna, metástasis óseas, enfermedad de Paget y en lesiones osteolíticas del mieloma múltiple (Giribone *et al.*, 2013). El año 2003, se establece una relación directa entre el consumo de bifosfonatos y la aparición de exposiciones óseas en los maxilares, denominada osteonecrosis inducida por bifosfonatos, la cual se puede manifestar de manera espontánea o ser desencadenada por procedimientos

odontológicos de carácter quirúrgico o incluso un trauma crónico sobre los tejidos (Giribone *et al.*, 2013; Fortunato *et al.*, 2020; Fernández *et al.*, 2018). Sin embargo, a partir del año 2014 es que se conoce que la osteonecrosis por bifosfonatos, no solamente se encuentra asociado al uso de estos fármacos, sino que también existen una serie de medicamentos antirresortivos como los anticuerpos monoclonales y antiangiogénicos monoclonales, capaces de inducir el desarrollo de la enfermedad, ya sea mediante un mecanismo de acción directa o indirecta sobre las células encargadas del remodelado óseo (Fortunato *et al.*, 2020).

Si bien los estudios asociados al mecanismos de acción de los bifosfonatos establecen una inhibición de la resorción ósea por acción directa sobre los osteoclastos, el cual se traduce en una inducción de los osteoblastos para secretar así un inhibidor de la secreción ósea mediada por osteoclastos e inducir la apoptosis temprana de estas células, además de prevenir la apoptosis de osteocitos y células de la línea osteoblástica, generar un efecto antiangiogénico con reducción del factor de crecimiento endotelial indispensable en procesos de cicatrización y/o reparación en cuadros infecciosos (Giribone *et al.*, 2013). Sin embargo, el Denosumab considerado como un anticuerpo monoclonal que a diferencia de los bifosfonatos y calcitonina no presenta una acción directa sobre los osteoclastos, sino que actúa sobre el ligando RANK-L, provocando una reducción de la diferenciación, supervivencia y acción de los osteoclastos. Por lo tanto la fisiopatología de la osteonecrosis por medicamentos no ha sido aclarada del todo, los principales mecanismos de patogenia basados en la evidencia incluyen remodelación ósea alterada, falta de resiliencia inmunológica, toxicidad tisular, alteración en la angiogénesis y procesos infecciosos/inflamatorios y alteración de los huesos maxilares, que una vez expuesto al medio oral pueden dar como resultado la ONM (Giribone *et al.*, 2013; Fortunato *et al.*, 2020).

El desarrollo y severidad de esta patología puede estar relacionada con factores de riesgo asociados a los medicamentos tales como, duración del tratamiento mediante antirresortivos monoclonales y/o antiangiogénicos monoclonales mayores a 3-4 años, vía de administración intravenosa, potencia del fármaco, dosis acumulada, historia previa de osteonecrosis por medicamentos (Fernández *et al.*, 2018; González *et al.*, 2018). Otros fac-

tores de riesgo locales asociados a la cirugía dentoalveolar y por último factores sistémicos, como patologías malignas, radioterapia de cabeza y cuello, osteoporosis, diabetes, quimioterapia (González *et al.*, 2018).

La ONM es definida por La American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons (AAOMS), como la presencia de hueso necrótico expuesto en la región maxilofacial que persiste más de 8 semanas desde su identificación, en paciente que refieren tratamiento actual o previo con antirresortivos monoclonales y/o antiangiogénicos monoclonales en ausencia de radioterapia de los maxilares (Ruggiero *et al.*, 2022). La cual a su vez es clasificada en 4 estadios según su progresión (Tabla I).

DISCUSIÓN

El tratamiento de la ONM es un problema desafiante y según la AAOMS en su última actualización el año 2022 su objetivo principal es eliminar el dolor, controlar la infección, evitar la progresión y ocurrencia de necrosis ósea, manteniendo o mejorando la calidad de vida de los pacientes (Goker *et al.*, 2021; Ruggiero *et al.*, 2022; Di Fede *et al.*, 2021).

Según el último consenso, su manejo, se puede dividir en dos grandes grupos: No operativo y Operativo, dependiendo del estadio en que esté la enfermedad (Ruggiero *et al.*, 2022; Govaerts *et al.*, 2020). El tratamiento no operativo, se basa principalmente en la educación al

paciente, control del dolor y control de infección secundaria mediante el uso de antibióticos y antisépticos, con el objetivo de obtener un secuestro óseo que pueda ser extraído. El enfoque no operativo puede ser aplicable a cualquier estadio y como complemento al tratamiento invasivo (Ruggiero *et al.*, 2022; Govaerts *et al.*, 2020; Di Fede *et al.*, 2021). El tratamiento operativo, cada vez se reporta más en la literatura, teniendo tasas de éxito elevadas en estadios III y IV.

Es importante saber que la ONM puede progresar con el tiempo, por ende, adoptar un abordaje no operativo puede no resultar en un secuestro óseo o resolución de la patología. En esos casos un enfoque operativo o quirúrgico debe considerarse (Ruggiero *et al.*, 2022). Si bien, el último consenso resume algunas alternativas terapéuticas o entrega un esquema general a seguir, el tratamiento de esta patología sigue siendo un desafío.

Este desafío terapéutico ha producido en los profesionales la necesidad de investigar terapias adyuvantes a estos tratamientos, las cuales podrían mejorar el pronóstico de la enfermedad (Di Fede *et al.*, 2021). Dentro de ellos se encuentran el uso de oxígeno hiperbárico, laserterapia, uso de ozono, fibrina rica en plaquetas (PRF), uso de agentes anabólicos como la teriparatida y proteína morfogenética (Govaerts *et al.*, 2020; Di Fede *et al.*, 2021; Beth-Tasdogan *et al.*, 2017; Nicolatou-Galitis *et al.*, 2019). Estas terapias adyuvantes pueden aplicarse al tratamiento conservador o agresivo.

Tabla I. Clasificación de Osteonecrosis de los Maxilares Asociada a Medicamentos según la American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons, por estadios.

Estadio 0	No hay evidencia clínica de necrosis ósea. Presenta síntomas, signos y/o hallazgos radiográficos inespecíficos.
Estadio I	Exposición de hueso necrótico o fístula sondeable en pacientes asintomáticos y sin signos de infección/inflamación. Radiográficamente pueden presentarse con hallazgos localizados en la región alveolar.
Estadio II	Exposición de hueso necrótico o fístula sondeable en pacientes sintomáticos, asociado a dolor y signos de infección. Radiográficamente pueden presentarse con hallazgos localizados en la región alveolar.
Estadio III	Exposición de hueso necrótico o fístula sondeable con signos de infección, asociado a: <ul style="list-style-type: none">• Hueso necrótico expuesto extendido más allá del hueso alveolar (ej: borde basilar, rama mandibular, seno maxilar, hueso cigomático)• Fractura patológica• Fístula extraoral• Comunicación oro-antral/nasal• Osteolisis extendida al borde inferior de la mandibular o piso sinusal.

Oxígeno Hiperbárico

Esta terapia adyuvante ha sido estudiada como complemento posterior al desbridamiento de la zona necrótica por diferentes autores (Souza *et al.*, 2019; Freiburger *et al.*, 2012). El protocolo de tratamiento varió de entre 20-40 sesiones a 2 atm por 2 horas al día de oxígeno hiperbárico, evaluando el tamaño y número de lesiones, dolor y calidad de vida.

Los resultados obtenidos en los estudios demuestran que el oxígeno hiperbárico al aplicarlo como coadyuvante en el desbridamiento quirúrgico, disminuye el dolor, edema, número y tamaño de lesiones y no decrece la calidad de vida de los pacientes, obteniendo hasta un promedio de 84% de éxito sobre 18 meses de seguimiento, sin embargo este por sí sólo no logra curar completamente la osteonecrosis de los maxilares inducida por medicamentos y su elevado costo económico es un factor a considerar (Di Fede *et al.*, 2021; Souza *et al.*, 2019; Freiburger *et al.*, 2012).

Laserterapia

El uso de láser como terapia coadyuvante en el tratamiento de esta patología también ha sido descrita en la literatura. Se utiliza como láser de baja intensidad o "Low Level Laser Therapy" (Di Fede *et al.*, 2021; Momesso *et al.*, 2020; Li *et al.*, 2020). La mayoría de los estudios utilizaron luz visible y láseres de diodos infrarrojos, pudiendo ser aplicable de manera preoperatoria o postoperatoria, siendo la última la con mejores resultados. Esta modalidad de tratamiento demostró disminución en el dolor, sintomatología y mejora en la cicatrización de la zona necrótica, especialmente en estadios iniciales de la enfermedad. Sin embargo no existe evidencia que compare esta terapia con otros adyuvantes, por lo tanto no se puede demostrar que es superior a otros métodos terapéuticos complementarios (Momesso *et al.*, 2020; Li *et al.*, 2020).

Concentrados plaquetarios

Los concentrados plaquetarios son compuestos autólogos que contienen concentraciones elevadas de factores de crecimiento, fibrina, leucocitos y plaquetas. Estos se pueden dividir en 4 subtipos: plasma rico en plaquetas puro

(P-PRP), plasma rico en plaquetas y leucocitos (L-PRP), fibrina rica en plaquetas pura (P-PRF) y fibrina rica en plaquetas y leucocitos (L-PRF) (Cano-Durán *et al.*, 2017; Tenore *et al.*, 2020).

Los más estudiados son el L-PRP y L-PRF. Este último es un material autólogo tridimensional con una alta concentración de leucocitos y factores de crecimiento que promueven la angiogénesis y homeostasis inflamatoria, estimulando la síntesis de colágeno. Sumado a eso, mediante las células blancas se evita la infección, regulando la respuesta inmune especialmente previniendo la contaminación por bacterias Gram negativas responsables de osteomielitis y necrosis ósea de la cavidad oral, lo que llevó a la comunidad científica a estudiar esta medida complementaria para el tratamiento y prevención de este tipo de patologías (Tenore *et al.*, 2020; Miranda *et al.*, 2021).

El uso de concentrados plaquetarios como medida preventiva sigue siendo controversial en la literatura, sin embargo, como medida terapéutica coadyuvante al tratamiento quirúrgico demostró mejoría en la cicatrización de la herida considerando una disminución en el estadio o la completa resolución de la lesión. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la reparación de tejido blando entre el uso o no uso de estos materiales, sin embargo por consecuencia de la reparación de tejido óseo, la mucosa sana (Tenore *et al.*, 2020; Lopez *et al.*, 2016; Fortunato *et al.*, 2020). Cabe destacar que no existe un protocolo específico para el uso de concentrados plaquetarios en la ONM.

Ozono

El ozono ha demostrado tener un rol en el tratamiento de heridas crónicas, isquémicas o que no reparan dado a su capacidad antimicrobiana y propiedades antioxidantes y bioestimulantes (Di Fede *et al.*, 2022).

Actualmente se ha estudiado el uso de ozono insuflado o en aceite como medida adyuvante al tratamiento quirúrgico de la ONM.

Si bien, el uso de ozono como complemento al tratamiento quirúrgico de esta patología ha demostrado un alto porcentaje de éxito, disminuyendo el dolor, inflamación y estadiaje, además de promover y mejorar la cicatrización ósea y calidad de vida de los pacientes, no existen ensayos clínicos que indiquen que sea un mejor tratamiento

adyuvante, por lo que los resultados deben ser interpretados con cautela (Goker *et al.*, 2021; Govaerts *et al.*, 2020; Di Fede *et al.*, 2021; Di Fede *et al.*, 2022).

Agentes antioxidantes: Vitamina E y Pentoxifilina

La pentoxifilina fue originalmente aprobada para ser utilizada en el manejo de enfermedades arteriales periféricas como isquemia cardiaca y claudicación intermitente. Funciona aumentando el flujo sanguíneo periférico potenciando la vasodilatación, reduce la viscosidad sanguínea e incrementa la flexibilidad de los eritrocitos. Además, induce el factor de necrosis anti-tumoral alfa (antiTNF α), inhibiendo la inflamación y disminuyendo la fibrosis. La Vitamina E/tocoferol por otro lado, elimina radicales de oxígeno, protegiendo las membranas celulares del daño causado por radicales libres durante el estrés oxidativo (Delanian *et al.*, 2011; Owosho *et al.*, 2016).

El uso de Vitamina E y Pentoxifilina, también conocido como Protocolo PENTO, puede prescribirse como 400mg de pentoxifilina dos veces al día y 500mg/400mg/400UI de Vitamina E dos veces al día. Su administración va de la mano con enjuagues de clorhexidina al 0.12% dos veces al día mientras que la administración de antibióticos sistémicos depende del cuadro infeccioso que presente el paciente (Heifetz-Li *et al.*, 2019).

Su eficacia en el tratamiento de la osteoradionecrosis ha sido confirmada sólo en estudios de cohorte prospectivos y retrospectivos obteniendo una mejoría (Kolokythas *et al.*, 2019). Sin embargo, su efecto en el tratamiento de la ONM sólo se ha descrito en estudios de casos, obteniendo buenos resultados en la reducción de signos y síntomas característicos de esta patología como reducción del hueso expuesto, ausencia de dolor, eritema y purulencia (Owosho *et al.*, 2016; Seo *et al.*, 2020).

Entre los efectos adversos se han descrito náuseas, dolor de cabeza e irritación gástrica (Aggarwal *et al.*, 2017).

Agentes anabólicos

La Teriparatida (Hormona humana recombinante paratiroidea 1-34) es un análogo de la Hormona paratiroidea, utilizada en el tratamiento de la osteoporosis como estimulador osteoblástico y osteoclástico, promovien-

do así la formación y remodelación ósea (Yarom *et al.*, 2019; Goker *et al.*, 2021). Su administración es subcutánea y puede ser indicada en dosis de 20ug/diarios ó 56.5ug/semanales (Dos Santos *et al.*, 2021). Su uso comenzó a implementarse en el tratamiento de ONM a partir del año 2007 por Harper y cols (Harper *et al.*, 2007). Desde entonces, múltiples autores han reportado su uso en el abordaje de esta patología como coadyuvante.

En los ensayos clínicos existentes, se ha comparado su uso en tratamiento conservador o quirúrgico. Se ha comparado su uso en distintas dosis (20 ug/diarios vs 56.5ug/semana) sin diferencias significativas en cuanto a regeneración ósea, pero sí se pesquisó un cambio más expedito entre estadios en aquellos pacientes con administración diaria del fármaco. En general, se reporta una mayor ganancia de tejido óseo y menor prevalencia de defectos mandibulares (Sim *et al.*, 2020).

La prevalencia de efectos adversos es del 1.8% en el tratamiento de esta enfermedad. Entre ellos se encuentran artralgia, alteraciones gastrointestinales, disfunción renal y malestar general (Sim *et al.*, 2020; Morishita *et al.*, 2020).

Este fármaco tiene una indicación terapéutica de un mínimo de 18 meses y máximo 24. En los estudios encontrados el tiempo de administración para tratar esta patología va de semanas hasta varios meses. Esta variabilidad entre estudios puede corresponder al elevado gasto financiero que implica para el paciente costear el medicamento. Por último, considerar que la mayoría de las publicaciones que avalan su uso son reportes de caso, proveyendo de una baja calidad de evidencia científica, por lo que su recomendación debe ser tomada con cautela (Dos Santos *et al.*, 2021).

Proteína Humana Morfogénica Recombinante-2 (rhBMP-2)

Inicialmente, su uso fue aprobado como un material de injerto óseo sintético para el aumento de seno maxilar y preservación alveolar por sus propiedades osteoinductivas (De Queiroz *et al.*, 2018). Pero también ha sido probada en fusión lumbar, defectos óseos periodontales y en fisurados (Uribe *et al.*, 2020).

La rhBMP-2 debe ser unida a un andamio para estabilizar su liberación en el sitio lesivo, el cual puede ser

hidroxiapatita, fosfato tricálcico, matriz ósea desmineralizada y esponjas de colágeno reabsorbibles (Medikeri *et al.*, 2019). Su eficacia en el tratamiento de la ONM se ha medido según la ganancia de hueso pesquisada con radiografía panorámica, obteniendo resultados favorables (Min *et al.*, 2020).

Entre los efectos adversos reportados con la rhBMP-2 están eritema, edema facial y dolor (Freitas *et al.*, 2015). Su uso debe seguir siendo investigado en ensayos clínicos aleatorizados para poder recomendarla en el tratamiento de esta patología.

CONCLUSIÓN

El tratamiento de la osteonecrosis de los maxilares asociada a medicamentos dependerá del estadio que se presente, pudiendo ser conservador/no operativo o invasivo/operativo. Diversas alternativas terapéuticas se han reportado como coadyuvante en la literatura desde el primer reporte de ONM desde 2003. A pesar de la cantidad de literatura emergente que reporta mejoría con el uso de estos tratamientos, la heterogeneidad entre los estudios existentes y la falta de ensayos clínicos aleatorizados no permite avalar del todo su uso.

Fuente de Financiamiento

Los autores no recibieron financiamiento específico para este trabajo.

Conflicto de Interés

Los autores niegan tener conflicto de intereses en la publicación de este trabajo. No existen fuentes de financiación públicas o privadas en la realización del presente estudio.

GUTIÉRREZ BS, CANCINO GJ, NAVARRO WP, MANCILLA CV. Emerging treatment of medication-related osteonecrosis of the jaw: A narrative review. *Craniofac Res.* 2023; 2(1):65-71.

ABSTRACT: Medication-related osteonecrosis of the jaw is an adverse effect of antiresorptive drugs, characterized by the presence of necrotic bone in the maxillofacial area, with or without bone exposure, which does not heal in 8 weeks in patients without oral cancer and without having received radiotherapy in the craniofacial region. There are different factors that increase the risk of developing this pathology, and its diagnosis is based on categorizing the lesion into four stages according to its progression.

Although there is no standard treatment reported in the literature for medication-related osteonecrosis of the jaws, AAOMS in its latest update in 2022, describe that the main therapeutic objective is to eliminate the pain, control the infection and prevent the progression and occurrence of bone necrosis, maintain or improve the quality of life. This had led to researchers and physicians to seek new adjuvant therapeutic alternatives to conservative and surgical treatment, which can be found reported on the literature the use of hyperbaric oxygen, laser therapy, platelet concentrates, ozone and anabolic agents such as teriparatide and recombinant human bone morphogenetic protein, antioxidants as vitamin E and pentoxifylline in order to improve the prognosis and quality of life of the patients. In the present review results manually extracted from the articles indexed in the PUBMED and SCOPUS databases that respond to the search for the terms: medication-related osteonecrosis of the jaw, treatment and oral surgery, were used, with the aim of describing the emerging treatments for medication-related osteonecrosis of the jaws, discussing the different therapeutic approaches described.

KEY WORDS: Medication-related osteonecrosis of the jaw, treatment and oral surgery.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Aggarwal K, Goutam M, Singh M, Kharat N, Singh V, Vyas S, Singh H. Prophylactic Use of Pentoxifylline and Tocopherol in Patients Undergoing Dental Extractions Following Radiotherapy for Head and Neck Cancer. *Niger J Surg.* 2017 Jul-Dec;23(2):130-133. doi: 10.4103/njs.NJS_40_16.
- Beth-Tasdogan N, Mayer B, Hussein H, Zolk O. Interventions for managing medication-related osteonecrosis of the jaw. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;6;10(10):CD012432. doi:10.1002/14651858.CD012432.pub2.
- Cano-Durán J, Peña-Cardelles J, Ortega-Concepción D, Paredes-Rodríguez V, García-Riart M, López-Quiles J. The role of Leucocyte-rich and platelet-rich fibrin (L-PRF) in the treatment of the medication-related osteonecrosis of the jaws (MRONJ). *J Clin Exp Dent.* 2017;9(8):e1051-9.
- De Queiroz J, De Lima V, Bonardi J, Filho O, Queiroz S. Bone regeneration with recombinant human bone morphogenetic protein 2: a systematic review. *J Maxillofac Oral Surg.* 2018 Mar;17(1):13-18. doi: 10.1007/s12663-016-0988-1.
- Delanian S, Chatel C, Porcher R, Depondt J, Lefaix J. Complete Restoration of Refractory Mandibular Osteoradionecrosis by Prolonged Treatment with a Pentoxifylline-Tocopherol-Clodronate Combination (PENTOCLO): A Phase II Trial. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* 2011;80(3), 832-839. doi:10.1016/j.ijrobp.2010.03.029
- Di Fede O, Canepa F, Panzarella V, Mauceri R, Del Gaizo C, Bedogni A, Fusco V, Tozzo P, Pizzo G, Campisi G, Galvano A. The Treatment of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw (MRONJ): A Systematic Review with a Pooled Analysis of Only Surgery versus Combined Protocols. *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2021;18:8432. <https://doi.org/10.3390/ijerph18168432>
- Di Fede O, Del Gaizo C, Panzarella V, La Mantia G, Tozzo P, Di Grigoli A, Lo Casto A, Mauceri R, Campisi G. Ozone Infiltration for

- Osteonecrosis of the Jaw Therapy: A Case Series. *J. Clin. Med.* 2022;11, 5307. <https://doi.org/10.3390/jcm11185307>
- Dos Santos L, Abreu L, Calderipe C, Martins M, Schuch L, Vasconcelos A. Is teriparatide therapy effective for medication-related osteonecrosis of the jaw? A systematic review and meta-analysis. *Osteoporos Int.* 2021;32(12):2449-2459. doi: 10.1007/s00198-021-06078-z.
- Fernández E, Padilla P, Reyes Ch, Lisboa D. Osteonecrosis mandibular relacionada con medicamentos: conceptos teóricos y prácticos actuales para el odontólogo general. *Odontología Vital.* 2018;29:19-32.
- Fortunato L, Bennardo F, Buffone C, Giudice A. Is the application of platelet concentrates effective in the prevention and treatment of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw? A systematic review. *J CranioMaxillofac Surg.* 2020;48(3):268-285. doi: 10.1016/j.jcms.2020.01.014.
- Freiberger J, Padilla-Burgos R, McGraw T, Suliman H, Kraft K, Stolp B, Moon R, Piantadosi C. 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), 1573–1583. doi:10.1016/j.joms.2012.04.001
- Freitas R, Spin-Neto R, Marcantonio Junior E, Pereira L, Wikesjö U, Susin C. Alveolar ridge and maxillary sinus augmentation using rhBMP-2: a systematic review. *Clin Implant Dent Relat Res.* 2015 Jan;17 Suppl 1:e192-201. doi: 10.1111/cid.12156.
- Giribone J, Catagnetto P. Osteonecrosis de los maxilares inducida por bifosfonatos; lo que el odontólogo debe saber hoy: pautas y protocolos. *Odontostomatología.* 2013;15(21), 45-58.
- Goker F, Grecchi E, Grecchi F, Francetti L, Del Fabbro M. Treatment of medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ). A systematic review. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2021;25(6):2662-2673. doi: 10.26355/eurrev_202103_25430
- Gonzalez P, Cid P. Osteonecrosis Maxilar por Medicamentos: a propósito de un Caso. *Psychologia Latina.* 2018;Vol.Especial;186-188
- Govaerts D, Piccart F, Ockerman A, Coropciuc A, Politis C, Jacobs R. Adjuvant therapies for MRONJ: systematic review, *Bone* 2020;141:115676 <https://doi.org/10.1016/j.bone.2020.115676>
- Harper R, Fung E. Resolution of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the mandible: possible application for intermittent low-dose parathyroid hormone [rPTH(1-34)]. *J Oral Maxillofac Surg.* 2007;65(3):573-80. doi: 10.1016/j.joms.2006.10.076.
- Heifetz-Li J, Abdelsamie S, Campbell C, Roth S, Fielding A, Mulligan J. Systematic Review of the Use of Pentoxifylline and Tocopherol for the Treatment of Medication Osteonecrosis of the Jaw. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2019 Nov;128(5):491-497.e2. doi: 10.1016/j.oooo.2019.08.004.
- Kolokythas A, Rasmussen J, Reardon J, Feng C. Management of osteoradionecrosis of the jaws with pentoxifylline-tocopherol: a systematic review of the literature and meta-analysis. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2019 Feb;48(2):173-180. doi: 10.1016/j.ijom.2018.08.007.
- Li F, Wu C, Sun H, Zhou Q. Effectiveness of laser-assisted treatments for medication-related osteonecrosis of the jaw: a systematic review. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2020;58(3):256-267. doi: 10.1016/j.bjoms.2019.12.001.
- Lopez-Jornet P, Arturo S, Rui A, Aurelio T. Medication-related osteonecrosis of the jaw: Is autologous platelet concentrate application effective for prevention and treatment? A systematic review. *J CranioMaxillofac Surg.* 2016;44(8):1067-72. doi: 10.1016/j.jcms.2016.05.004.
- Medikeri R, Meharwade V, Sinha K. Effects of recombinant human bone morphogenetic protein-2 compared to other biomaterials in the treatment of intrabony defects in periodontitis patients: A systematic review. *J Indian Soc Periodontol.* 2019 Jul-Aug;23(4):311-315. doi: 10.4103/jisp.jisp_748_18.
- Min S, Kang N, Song S, Lee J. Regenerative effect of recombinant human bone morphogenetic protein-2/absorbable collagen sponge (rhBMP-2/ACS) after sequestrectomy of medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ). *J Korean Assoc Oral Maxillofac Surg.* 2020 Jun 30;46(3):191-196. doi: 10.5125/jkaoms.2020.46.3.191.
- Miranda M, Gianfreda F, Raffone C, Antonacci D, Pistilli V, Bollero P. The Role of Platelet-Rich Fibrin (PRF) in the Prevention of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw (MRONJ). *Biomed Res Int.* 2021;13;2021:4948139. doi: 10.1155/2021/4948139.
- Momesso G, Lemos C, Santiago-Júnior J, Faverani L, Pellizzer E. Laser surgery in management of medication-related osteonecrosis of the jaws: a meta-analysis. *Oral Maxillofac Surg.* 2020;24(2):133-144. doi: 10.1007/s10006-020-00831-0
- Morishita K, Yamada S, Kawakita A, Hashidume M, Tachibana A, Takeuchi N, Ohbayashi Y, Kanno T, Yoshiga D, Narai T, Sasaki N, Shinohara H, Uzawa N, Miyake M, Tominaga K, Kodani I, Umeda M, Kurita H. Treatment outcomes of adjunctive teriparatide therapy for medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ): A multicenter retrospective analysis in Japan. *J Orthop Sci.* 2020 Nov;25(6):1079-1083. doi: 10.1016/j.jos.2020.01.012.
- Nicolatou-Galitis O, Schiødt M, Mendes R, Ripamonti C, Hope S, Drudge-Coates L, Niepel D, Van den Wyngaert T. 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
- Owosho A, Estilo C, Huryn J, Yom S. Pentoxifylline and tocopherol in the management of cancer patients with medication-related osteonecrosis of the jaw: an observational retrospective study of initial case series. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2016;122(4), 455–459. doi:10.1016/j.oooo.2016.06.019
- Ruggiero S, Dodson T, Aghaloo T, Carlson E, Ward B, Kademani D. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons' Position Paper on Medication-Related Osteonecrosis of the Jaws-2022 Update. *J Oral Maxillofac Surg.* 2022;80(5):920-943. doi: 10.1016/j.joms.2022.02.008.
- Seo M, Eo M, Myoung H, Kim S, Lee J. The effects of pentoxifylline and tocopherol in jaw osteomyelitis. *J Korean Assoc Oral Maxillofac Surg.* 2020 Feb;46(1):19-27. doi: 10.5125/jkaoms.2020.46.1.19
- Sim I, Borromeo G, Tsao C, Hardiman R, Hofman M, Papatziomos Hjelle C, Siddique M, Cook G, Seymour J, Ebeling P. Teriparatide Promotes Bone Healing in Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw: A Placebo-Controlled, Randomized Trial. *J Clin Oncol.* 2020 Sep 10;38(26):2971-2980. doi: 10.1200/JCO.19.02192.
- Souza E, Castro T, Michellon, F, Passoni C, Ortega A, Iwaki V, Silva C. Adjuvant therapies in the management of medication-related osteonecrosis of the jaws: Systematic review. *Head & Neck.* 2019;41(12):4209-4228. doi:10.1002/hed.25944.
- Tenore G, Zimbalatti A, Rocchetti F, Graniero F, Gaglioti D, Mohsen A, Caputo M, Lollobrigida M, Lamazza L, De Biase A, Barbato E, Romeo, U. Management of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw (MRONJ) Using Leukocyte- and Platelet-Rich Fibrin (L-PRF) and Photobiomodulation: A Retrospective Study. *J. Clin. Med.* 2020;9(11), 3505. doi:10.3390/jcm9113505
- Uribe F, Alister J, Zaror C, Olate S, Fariña R. Alveolar Cleft Reconstruction Using Morphogenetic Protein (rhBMP-2): A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cleft Palate Craniofac J.* 2020 May;57(5):589-598. doi: 10.1177/1055665619886142.
- Yarom N, Shapiro C, Peterson D, Van Poznak C, Bohlke K, Ruggiero S, Migliorati C, Khan A, Morrison A, Anderson H, Murphy B, Alston-Johnson D, Mendes R, Beadle B, Jensen S, Saunders D. Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw: MASCC/ISOO/ASCO Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol.* 2019;37(25):2270-90. doi: 10.1200/JCO.19.01186.