



Universitat
de les Illes Balears

TESIS DOCTORAL
2022

**EFICACIA DE LA CIRUGÍA RESECTIVA ULTRASÓNICA EN EL
MANEJO DE LA OSTEONECROSIS DE LOS MAXILARES
ASOCIADA A MEDICAMENTOS (MRONJ).
DESAFIANDO ANTIGUOS PARADIGMAS**

Juan Martín Zárate González



Universitat
de les Illes Balears

TESIS DOCTORAL
2022

**Programa de Doctorado en Investigación
Translacional en Salud Pública y Enfermedades de
Alta Prevalencia**

**EFICACIA DE LA CIRUGÍA RESECTIVA ULTRASÓNICA EN
EL MANEJO DE LA OSTEONECROSIS DE LOS
MAXILARES ASOCIADA A MEDICAMENTOS (MRONJ).
DESAFIANDO ANTIGUOS PARADIGMAS**

Juan Martín Zárate González

Directora: Marta Monjo Cabrer

Directora: Joana Ramis Morey

Tutora: Marta Monjo Cabrer

Doctor por la Universitat de les Illes Balears

Con la aprobación de las directoras

Marta Monjo Cabrer

Profesora Titular de Universidad

Departamento de Biología
Fundamental y Ciencias de la Salud
Universitat de les Illes Balears
Palma (España)

Joana Maria Ramis Morey

Profesora Contratada Doctora interina

Departamento de Biología
Fundamental y Ciencias de la Salud
Universitat de les Illes Balears
Palma (España)

El doctorando

Juan Martín Zárate González

AGRADECIMIENTOS

A mis padres, por haberme educado e inculcado valores como el respeto, la honestidad, el trabajo duro y la resiliencia, que conducen a diario mi vida personal y profesional.

A mi querida Universidad de Buenos Aires, por darme la enorme satisfacción de convertirme en médico.

A mis maestros y compañeros del Servicio de Cirugía General del Hospital Pirovano de Buenos Aires, con quienes di mis primeros pasos como cirujano y donde descubrí mi vocación por la cirugía de cabeza y cuello.

A mis maestros y compañeros del Servicio de Cirugía Maxilofacial del Hospital Universitario Son Espases, mi segunda casa, por vuestro apoyo y confianza para desarrollar y llevar a cabo los proyectos de investigación que sustentan esta Tesis.

Al grupo TERCIT del IdISBa y especialmente a mis directoras de Tesis, Dras. Marta Monjo Cabrer y Joana Ramis Morey, por motivarme y acompañarme en cada momento de este camino.

A Aina del departamento de Soporte Metodológico del IdISBa por su apoyo y colaboración con el análisis estadístico de este trabajo.

A la Universitat de les Illes Balears, por la oportunidad de alcanzar el máximo grado académico y el orgullo de convertirme en un verdadero “Doctor”.

A la *Fundació Mutual Mèdica* y la *Fundació Patronat Científic* del Colegio de Médicos de las Islas Baleares, por el apoyo económico y el honor de haber merecido el “*Premio al Mejor Proyecto de Tesis Doctoral 2021*”.

A mis pacientes, quienes son el verdadero motor de este trabajo, por el reconocimiento y la confianza que depositaron en mí.

A Camila, mi compañera de vida, amiga y sostén, por caminar a mi lado y por tu apoyo incondicional en cada uno de mis proyectos.

ÍNDICE

GLOSARIO DE ABREVIATURAS.....	I
RESUMEN.....	III
ABSTRACT.....	VII
INTRODUCCIÓN.....	1
1. EL HUESO.....	1
2. FÁRMACOS MODIFICADORES DE HUESO (FMH).....	3
2.1. <i>Bifosfonatos</i>	3
2.2. <i>Denosumab</i>	6
2.3. <i>FMH en la práctica clínica</i>	7
2.4. <i>Metástasis óseas y FMH</i>	8
3. OSTEONECROSIS DE LOS MAXILARES ASOCIADA A MEDICAMENTOS (MRONJ).....	10
3.1. <i>Historia</i>	10
3.2. <i>Definición de caso y estadificación</i>	10
3.3. <i>Epidemiología y factores de riesgo</i>	12
3.4. <i>Etiopatogenia</i>	13
3.5. <i>Características radiológicas de MRONJ</i> . (19).....	14
3.6. <i>Prevención y manejo de la población de riesgo</i>	16
3.7. <i>Tratamiento de la enfermedad establecida</i>	19
4. FUNDAMENTOS DE ESTA TESIS DOCTORAL.....	24
OBJETIVOS.....	31
MATERIAL Y MÉTODOS.....	35
1. TIPO DE ESTUDIO.....	35
2. ELEGIBILIDAD.....	36
3. VARIABLES.....	36
4. PLAN DE TRABAJO.....	37
5. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	42
6. CONSIDERACIONES ÉTICAS.....	43
RESULTADOS.....	47
1. DESCRIPCIÓN DE LA MUESTRA.....	47
2. DISTRIBUCIÓN DE VARIABLES.....	47
3. RESULTADOS DE LA ESTRATEGIA DE TRATAMIENTO INICIAL.....	50
4. RESULTADOS DEL TRATAMIENTO FINAL.....	54
DISCUSIÓN.....	63
CONCLUSIONES.....	73
REFERENCIAS.....	77
ANEXO I.....	87
CASO 1: MRONJ EXTENSA DE MAXILAR SUPERIOR.....	87
CASO 2: MRONJ LOCALIZADA DE MAXILAR SUPERIOR.....	89
CASO 3: MRONJ LOCALIZADA DE MANDÍBULA.....	91
CASO 4: MRONJ LOCALIZADA DE MANDÍBULA.....	92
CASO 5: MRONJ LOCALIZADA DE MANDÍBULA CON AFECTACIÓN RADIOLÓGICA EXTENSA.....	94
ANEXO II.....	97
GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA PARA EL TRATAMIENTO DE LA OSTEONECROSIS DE LOS MAXILARES ASOCIADA A MEDICAMENTOS (MRONJ).....	99

GLOSARIO DE ABREVIATURAS

AAOMS: American Association of Oral and Maxillofacial surgeons
ARONJ: Antiresorptive-related osteonecrosis of the jaws
ATB: Antibióticos
ATP: Trifosfato de adenosina (de las siglas en inglés)
BMU: Unidades Multicelulares Básicas
BRONJ: Bisphosphonates-related osteonecrosis of the Jaws
CB-CT: Tomografía computarizada de haz de cono
DRONJ: Denosumab-related osteonecrosis of the jaws
EBCTGC: The Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group
EEA: Eventos esqueléticos asociados
FMH: Fármacos modificadores de hueso
FPP: Farnesil pirofosfato
IdISBa: Institut d'Investigació Sanitària Illes Balears
IL: Interleuquina
IV: Intravenoso
M-CSF: Factor Estimulante de Colonias Macrófagas
MRONJ: Medication-Related Osteonecrosis of the Jaws
NA: No aplica
ON: Osteonecrosis
OPG: Osteoprotegerina
PRP: Plasma rico en plaquetas
PTH: Hormona paratiroidea
R: Radical
RANK: Receptor Activador de NF-kappaB
RANKL: RANK ligando
RIC: Rango intercuartílico
SC: Subcutáneo
SECOMCYC: Sociedad Española de Cirugía Maxilofacial y de Cabeza y Cuello
TC: Tomografía computerizada
TERCIT: Terapia Celular e Ingeniería Tisular
TGF: Factor de crecimiento tumoral
TNF: Tumor Necrosis Factor.

RESUMEN

Introducción: La osteonecrosis de los maxilares asociada medicamentos (MRONJ) es una complicación grave que afecta a pacientes que reciben terapias antirresortivas, como bifosfonatos y denosumab para el tratamiento de la osteoporosis, así como de las metástasis óseas y las lesiones líticas del mieloma múltiple. Esta complicación también se encuentra asociada a terapias antiangiogénicas, siendo la población oncológica la más afectada. El espectro clínico varía desde pequeñas lesiones localizadas y asintomáticas hasta extensas áreas de necrosis con destrucción ósea severa y grave afectación de la calidad de vida. El tratamiento de la enfermedad establecida continúa siendo un tema de controversia. El paradigma tradicional concibe a la enfermedad como un cuadro crónico e incurable, donde el objetivo del tratamiento es la paliación de los síntomas y evitar la progresión de la enfermedad. Así, el tratamiento de elección es el manejo conservador para todos los estadios, relegando la cirugía a los casos refractarios, y siempre optando por la intervención más conservadora posible. No obstante, en los últimos años ha surgido vasta evidencia acerca de las ventajas del tratamiento quirúrgico, especialmente con la cirugía resectiva, con resultados mucho más predecibles y tasas de curación cercanas al 90%.

Material y métodos: Se realizó un estudio ambispectivo comparando dos cohortes de pacientes con diagnóstico de MRONJ tratados en el Servicio de Cirugía Maxilofacial del Hospital Universitario Son Espases desde enero de 2010 hasta mayo de 2021. La cohorte A (retrospectiva, 2010-2017) se compone de pacientes tratados según el paradigma y las recomendaciones tradicionales y surge de la base de datos del hospital. La cohorte B (prospectiva, 2018-2021) se compone de los pacientes tratados a partir de la puesta en marcha de un proyecto de investigación donde el objetivo central del tratamiento es la curación de la enfermedad, además de la implementación de un protocolo sistemático de cirugía resectiva ultrasónica. Se compararon los resultados, en ambas cohortes, del manejo conservador *versus* el tratamiento quirúrgico, y de la cirugía conservadora *versus* el nuevo protocolo de cirugía resectiva. El evento principal evaluado fue el resultado clínico, específicamente la curación de la enfermedad y el único resultado considerado como éxito terapéutico. Se estudiaron y compararon las variables demográficas de la población, variables asociadas a las lesiones y a los tratamientos quirúrgicos. Además, se realizó un análisis de regresión logística múltiple para determinar las variables más influyentes en la curación y un análisis de supervivencia con el método de Kaplan-Meier para comparar la duración de la enfermedad (tiempo total con MRONJ) y el tiempo hasta la curación con cada tipo de tratamiento. Se consideró como indicador de una diferencia significativa un valor de $p < 0,05$.

Resultados: El análisis descriptivo de las variables demográficas y de aquellas asociadas a las lesiones no mostró diferencias significativas relevantes entre ambas cohortes. No obstante, se encontraron diferencias significativas en el porcentaje de pacientes que fueron operados como tratamiento inicial (cirugía inicial cohorte A = 32,1%; cirugía inicial cohorte B = 61,9%; $p = 0,038$), y en el tipo de tratamiento quirúrgico

realizado en los pacientes operados, así, el 93,5% de los procedimientos de la cohorte A correspondieron a cirugía conservadora, y el 100% de los procedimientos de la cohorte B se realizaron siguiendo el protocolo de cirugía resectiva ultrasónica. El manejo conservador demostró ser francamente ineficaz en términos de curación (25% en la cohorte A y 0% en la cohorte B) y, por el contrario, se asoció con altas tasas de progresión clínica (73,7% en la cohorte A y 62,5% en la cohorte B). En la cohorte A la cirugía conservadora (legrado +/- secuestrectomía) no demostró diferencias significativas en términos de curación respecto al manejo conservador. En contraste, con el protocolo de cirugía resectiva de la cohorte B se consiguieron tasas de curación inicial y final del 84,6% y 94,1% respectivamente, significativamente superior tanto al tratamiento conservador como a la cirugía conservadora. En el análisis de regresión logística, el único tratamiento asociado a una mayor probabilidad de curación fue el protocolo de cirugía resectiva ultrasónica, 186 veces mayor que el tratamiento conservador (Exp B 187; CI 95% = 6,6 - 5256,2; $p = 0,001$) y 26,6 veces mayor que la cirugía conservadora (Exp B 26,6; IC 95% = 2,18-327; $p=0,005$). El análisis de supervivencia demostró también que el protocolo de cirugía resectiva logró reducir significativamente la duración de la enfermedad (tiempo total con MRONJ) respecto del manejo conservador y de la cirugía conservadora. A su vez, respecto a la cirugía conservadora, el protocolo de cirugía resectiva presentó significativamente menor necesidad de cirugía de revisión, menor cantidad de intervenciones/lesión y menor tasa de complicaciones.

Conclusiones: La creciente evidencia en la literatura y los contundentes hallazgos del presente trabajo acerca de los beneficios del tratamiento quirúrgico precoz, vuelven obsoleta la idea de entender la enfermedad como un cuadro crónico e incurable, y de sostener el manejo conservador como el *gold standard*. En este estudio, el protocolo de cirugía resectiva aplicado en la cohorte B fue capaz de brindar altas tasas de curación y minimizar la duración de la enfermedad demostrando, además, una mayor efectividad y seguridad que la cirugía conservadora. En consecuencia, la posibilidad de un tratamiento quirúrgico efectivo debería ser ofrecido a todos los pacientes con MRONJ independientemente del estadio. Este hecho ya ha sido reconocido por diversas sociedades científicas, por lo que resulta evidente, que las recomendaciones vigentes de la AAOMS y la SECOMCYC precisan ser revisadas y actualizadas en forma inminente.

RESUM

Introducció: L'osteonecrosi dels maxil·lars associada a medicaments (MRONJ) és una complicació greu que afecta a pacients que reben teràpies antiresortives, com bifosfonats i denosumab per al tractament de l'osteoporosi, així com de les metàstasis òssies i les lesions lítiques del mieloma múltiple. Aquesta complicació també es troba associada a teràpies antiangiogèniques, i la població oncològica és la més afectada. L'espectre clínic pot variar des de petites lesions localitzades i asimptomàtiques, fins a extenses àrees de necrosi amb destrucció òssia severa i greu afectació de la qualitat de vida. El tractament de la malaltia establerta continua sent un tema de controvèrsia. El paradigma tradicional considera la malaltia com un quadre crònic i incurable, on l'objectiu del tractament és la pal·liació dels símptomes i evitar la progressió de la malaltia. Així, el tractament d'elecció és el maneig conservador per a tots els estadis, deixant la cirurgia per als casos refractaris, i optant sempre per la intervenció més conservadora possible. No obstant això, en els darrers anys ha sorgit molta evidència sobre les avantatges del tractament quirúrgic, especialment amb la cirurgia resectiva, amb resultats molt més predictibles i taxes de curació properes al 90%.

Material i mètodes: Es va realitzar un estudi ambispectiu comparant dues cohorts de pacients amb diagnòstic de MRONJ tractats al Servei de Cirurgia Maxil·lofacial de l'Hospital Universitari Son Espases des de gener de 2010 fins a maig de 2021. La cohort A (retrospectiva, 2010-2017) està composta per pacients tractats segons el paradigma i les recomanacions tradicionals i sorgeix de la base de dades de l'hospital. La cohort B (prospectiva, 2018-2021) està composta pels pacients tractats a partir de la posada en marxa d'un projecte de recerca on l'objectiu central del tractament és la curació de la malaltia, a més de la implementació d'un protocol sistemàtic de cirurgia resectiva ultrasònica. Es van comparar els resultats, en totes dues cohorts, del maneig conservador *versus* el tractament quirúrgic, i de la cirurgia conservadora *versus* el nou protocol de cirurgia resectiva. L'esdeveniment principal avaluat va ser el resultat clínic, específicament la curació de la malaltia i l'únic resultat considerat com a èxit terapèutic. Es van estudiar i comparar les variables demogràfiques de la població, variables associades a les lesions i als tractaments quirúrgics. A més, es va fer una anàlisi de regressió logística múltiple per determinar les variables més influents en la curació i una anàlisi de supervivència amb el mètode de Kaplan-Meier per comparar la durada de la malaltia (temps total amb MRONJ) i el temps fins a la curació amb cada tipus de tractament. Es va considerar com a indicador d'una diferència significativa un valor de $p < 0,05$.

Resultats: L'anàlisi descriptiva de les variables demogràfiques i d'aquelles associades a les lesions no va mostrar diferències significatives rellevants entre les dues cohorts. No obstant això, es van trobar diferències significatives en el percentatge de pacients que van ser operats com a tractament inicial (cirurgia inicial cohort A = 32,1%; cirurgia inicial cohort B = 61,9%; $p = 0,038$), i en el tipus de tractament quirúrgic realitzat

en els pacients operats, així, el 93,5% dels procediments de la cohort A van correspondre a cirurgia conservadora, i el 100% dels procediments de la cohort B es van realitzar seguint el protocol de cirurgia resectiva ultrasònica. El maneig conservador va demostrar ser ineficaç en termes de curació (25 % a la cohort A i 0% a la cohort B) i, per contra, es va associar amb altes taxes de progressió clínica (73,7% a la cohort A i 62,5% a la cohort B). A la cohort A la cirurgia conservadora (legrat +/- seqüestrectomia) no va demostrar diferències significatives en termes de curació respecte al maneig conservador. En contrast, amb el protocol de cirurgia resectiva de la cohort B es van aconseguir taxes de curació inicial i final del 84,6% i 94,1% respectivament, significativament superior tant al tractament conservador com a la cirurgia conservadora. A l'anàlisi de regressió logística, l'únic tractament associat a una major probabilitat de curació va ser el protocol de cirurgia resectiva ultrasònica, 186 vegades més gran que el tractament conservador (Exp B 187; CI 95% = 6,6 - 5256,2; p = 0,001) i 26,6 vegades més gran que la cirurgia conservadora (Exp B 26,6; IC 95% = 2,18-327; p=0,005). L'anàlisi de supervivència també va demostrar que el protocol de cirurgia resectiva va aconseguir reduir significativament la durada de la malaltia (temps total amb MRONJ) respecte del maneig conservador i de la cirurgia conservadora. Alhora, respecte a la cirurgia conservadora, el protocol de cirurgia resectiva va presentar significativament menor necessitat de cirurgia de revisió, menor quantitat d'intervencions/lesió i menor taxa de complicacions.

Conclusions: La creixent evidència en la literatura i les troballes contundents del present treball sobre els beneficis del tractament quirúrgic precoç, converteixen en obsoleta la idea d'entendre la malaltia com un quadre crònic i incurable, i de mantenir el maneig conservador com el *gold standard*. En aquest estudi, el protocol de cirurgia resectiva aplicat a la cohort B va resultar en elevades taxes de curació i en minimitzar la durada de la malaltia demostrant, a més, una major efectivitat i seguretat que la cirurgia conservadora. Per tant, la possibilitat d'un tractament quirúrgic efectiu hauria de ser ofert a tots els pacients amb MRONJ independentment de l'estadi de la malaltia. Aquest fet ja ha estat reconegut per diverses societats científiques, per la qual cosa resulta evident que les recomanacions vigents de l'AAOMS i la SECOMCYC necessiten ser revisades i actualitzades de forma imminent.

ABSTRACT

Introduction: Medication-related osteonecrosis of the jaws (MRONJ) is a serious complication which affects patients under antiresorptive therapy such as bisphosphonates and denosumab for the treatment of osteoporosis, as well as bone metastasis of solid tumors and myeloma multiple lesions. This complication is also associated with anti-angiogenic therapies, with the oncology population being the most affected. Clinical spectrum ranges from asymptomatic and small areas of bone exposure to large areas of bone destruction and severe quality of life impairment. The treatment of established disease is still a matter of controversy and debate. The traditional paradigm stands on the premise that MRONJ is a chronic and incurable disease where treatment goals are the palliation of symptoms and preventing disease progression. Therefore, conservative therapy is recommended as the gold standard for all MRONJ stages, relegating surgery to refractory lesions and always prioritizing a conservative procedure. However, in recent years, a vast amount of evidence has risen suggesting better and more predictable outcomes when applying surgical resection, reporting rates of complete healing higher than 90%.

Material and methods: A single center ambispective study was designed and conducted in the Maxillofacial Surgery Department of Son Espases University Hospital comparing two consecutive cohorts of patients treated for MRONJ lesions between January 2010 until May 2021. Cohort A (retrospective, 2010-2017) consisted of patients treated according to the recommendations of the traditional paradigm and the search was conducted through the hospital data base. Cohort B (prospective, 2018 – 2021) consisted of patients treated under a new perspective, after the initiation of a new investigation project and the standardization of a new protocol of ultrasonic resective surgery, where the central goal of treatment was achieving complete healing. The outcomes of the two cohorts, of conservative *versus* surgical treatment, and of conservative surgery *versus* the new protocol of resective surgery were compared. The primary outcome studied was the achievement of complete healing, and the only outcome considered as treatment success. Demographic variables of the sample, variables associated with the lesions and those related to surgical treatment were studied and compared. Also, univariate and multivariate logistic regression analysis was performed to determine the variables associated with complete healing. Kaplan-Meier analysis and log-rank test was performed to evaluate differences in time until complete healing (event) and overall duration of MRONJ and time to cure with each type of treatment. A p-value of $p < 0.05$ was considered to indicate a significant difference.

Results: Descriptive analysis of demographic variables and those associated with MRONJ lesions did not show any relevant significant differences between the two cohorts. However, statistically significant differences were found in the percentage of patients treated with surgery as the initial therapy (initial surgery cohort A = 32,1%; initial surgery cohort B = 61,9%; $p = 0,038$), and in the type of surgical treatment performed on the operated patients: 93.5% of the procedures in cohort A corresponded to conservative surgery, and 100% of the procedures in cohort B were performed

following the ultrasonic resective surgery protocol. Conservative treatment was frankly ineffective in achieving complete healing (25% in cohort A and 0% in cohort B) and was rather associated with high rates of disease progression (73,7% in cohort A and 62% in cohort B). No significant differences in terms of complete healing were found in cohort A between conservative surgery (debridement +/- sequestrectomy) and conservative treatment. In contrast, the resective surgery protocol in cohort B was able to achieve rates of complete healing of 84,6 % and 94,1%, as initial and final treatment respectively, which were significantly higher than both conservative treatment and conservative surgery. Logistic regression analysis found that the only treatment associated with higher probability of achieving complete healing was the ultrasonic resective surgery protocol applied in cohort B, 186 times higher than conservative treatment (Exp B 186; CI 95% = 6,64 – 5256; p = 0,001) and 26,6 higher than conservative surgery A (Exp B 26,6; IC 95% 2,1-326,6; p = 0,005). Survival analysis showed significant reduction in time until complete healing and overall duration of MRONJ with the resective surgery protocol compared with conservative treatment and conservative surgery. Also, when compared with conservative surgery, the surgical resective protocol had less need for revision surgery, needed less surgical procedures per lesion and lower rate of complications.

Conclusions: the growing evidence in the literature and the overwhelming results found in this study regarding the benefits of an early surgical procedure, made the traditional concept of incurable disease and the idea of maintaining the conservative treatment as the gold standard obsolete. This study found that the resective surgery protocol in cohort B was able to achieve high rates of complete healing while minimizing the duration of the disease, and also proved to be more effective and safer than conservative surgery. In consequence, the possibility of an effective surgical treatment should be offered to all MRONJ patients, regardless the stage of the lesion. This fact has already been acknowledged by many scientific societies in the field, so it is evident that current recommendations of the AAOMS and the SECOMCYC need to be revised and updated imminently.

INTRODUCCIÓN

INTRODUCCIÓN

1. El Hueso

El hueso como órgano, su metabolismo y las bases moleculares constituyen un tema extenso y aparte, cuyo desarrollo en profundidad excede los objetivos del presente trabajo. No obstante, una noción básica es imprescindible y ciertos puntos precisan ser explicados para comprender los fundamentos de esta tesis.

El hueso maduro es una estructura compleja compuesta de una parte orgánica (matriz osteoide), otra mineral y agua. La proporción correcta entre matriz orgánica y mineral es fundamental para mantener el balance entre dureza y flexibilidad. La matriz osteoide, formada en un 90% por colágeno, constituye el molde sobre el que se deposita el componente mineral, compuesto principalmente por calcio y fósforo en forma de cristales de hidroxiapatita (*Figura 1*).

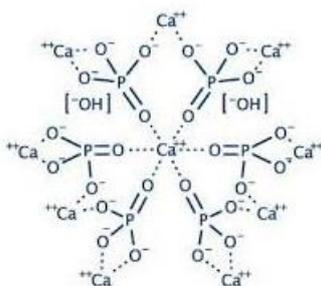


Figura 1. Estructura de la Hidroxiapatita (imagen extraída de Wikipedia).

El proceso de remodelación ósea (*Turnover óseo*)

Los **osteocitos** constituyen más del 95% de las células presentes en el microambiente óseo, y son los principales reguladores de la remodelación ósea y la homeostasis. Inmersos en la matriz ósea e interconectados entre sí a través de prolongaciones dendríticas, son capaces de detectar estímulos hormonales, estrés físico y cargas mecánicas sobre el hueso, regulando la actividad de osteoblastos (responsables de los procesos de formación ósea) y osteoclastos (responsables de la resorción ósea) según las demandas. ⁽¹⁾

Los **osteoblastos** son células que derivan de células madre mesenquimales pluripotenciales y son las encargadas de la creación de hueso a través de la síntesis de la matriz extracelular ósea, compuesta principalmente de colágeno tipo 1, y de otras proteínas menos abundantes como la osteocalcina, fosfatasa alcalina y osteopontina, entre otras.

Por otra parte, el proceso de reabsorción es mediado por **osteoclastos**, los cuales derivan de células precursoras sanguíneas mononucleares de la estirpe monocitos-

macrófagos. La diferenciación, maduración y funcionamiento correcto de los osteoclastos está mediada, entre otras, por la vía del RANK (Receptor Activador de NF-kappa B)/RANKL (RANK ligando), tema que se desarrollará más adelante. ⁽²⁾

Los osteoblastos y osteoclastos que intervienen en cada ciclo de remodelación, se disponen dentro de estructuras anatómicas temporales, conocidas como Unidades Multicelulares Básicas (“BMU” de sus siglas en inglés). En cada zona de hueso en remodelación pueden existir múltiples BMU en diferentes etapas. ⁽¹⁾

El proceso de remodelación se desarrolla durante varias semanas y consta de 5 etapas (*Figura 2*): activación, reabsorción, reversión, formación y terminación.

1. **Activación:** en respuesta a la señal correspondiente, las células de revestimiento óseo se separan y la membrana endóstica es digerida por acción de colagenasas. Los precursores de osteoclastos son reclutados, activados y se diferencian en osteoclastos maduros los cuales se adhieren a la superficie ósea dando comienzo al proceso de reabsorción. Diferentes mediadores intervienen en regulación de este proceso a través de la vía del RANK/RANK-L. La interleuquina-1 (IL-1), el factor de necrosis tumoral alfa (TNF-alfa) y la paratohormona (PTH) promueven la maduración y activación de osteoclastos, mientras el factor de crecimiento tumoral beta (TGF-beta), las proteínas WNT y la osteoprotegerina la inhiben.
2. **Reabsorción:** los osteoclastos secretan enzimas como la metaloproteinasa de la matriz y la catepsina K que degradan la matriz orgánica, a la vez que acidifican el medio para movilizar el componente mineral. Esto da lugar a la formación de cavidades denominadas *lagunas de Howship*. Esta fase tiene una duración de 2-4 semanas y finaliza con la apoptosis de los osteoclastos.
3. **Reversa:** durante esta fase los osteoclastos son reemplazados por precursores de osteoblastos, responsables del inicio de la siguiente fase.
4. **Formación:** durante esta etapa, la cual se extiende por 4-6 meses, los osteoblastos secretan matriz osteoide que se irá mineralizando progresivamente para formar hueso maduro. Tras este proceso, la mayor parte de osteoblastos entrarán en apoptosis mientras que el resto se convertirán en células de revestimiento óseo, conocidos como **osteocitos**. A su vez, los osteocitos inhiben la producción de matriz osteoide a través de la secreción de esclerostina.
5. **Terminación:** etapa final correspondiente al proceso de mineralización (o calcificación) de la matriz osteoide. En el hueso trabecular tiene una duración aproximada de 90 días, mientras que en el hueso cortical se extiende hasta 130 días. Finalizada esta etapa, el hueso entra en una etapa de quiescencia.

Es importante destacar que, una vez finalizado el proceso de remodelación, la masa ósea no varía, es decir que la cantidad de hueso removido es equivalente a la cantidad de hueso nuevo formado. La alteración de este equilibrio puede conducir a enfermedades como la osteopetrosis, cuando hay exceso de formación, o la osteoporosis cuando hay exceso de reabsorción.

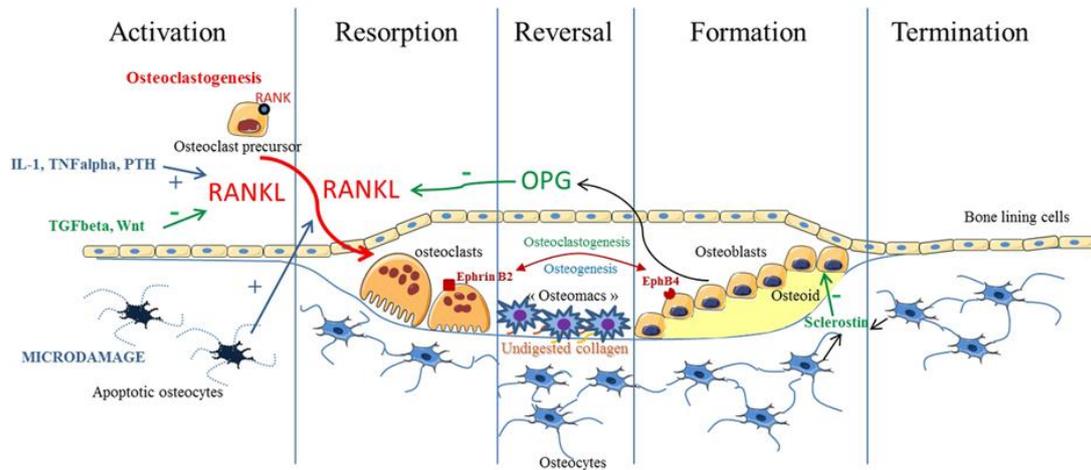


Figura 2. Esquema de un ciclo de remodelación y una Unidad Multicelular Básica (Drevel, 2013)
¹. Abreviaturas: IL: interleuquina, OPG: osteoprotegerina, PTH: hormona paratiroidea, RANK: Receptor Activador de NF-kappaB, RANKL: Receptor Activador de NF-kappaB Ligando, TNF: Tumor Necrosis Factor, TGF: factor de crecimiento tumoral.

2. Fármacos Modificadores de Hueso (FMH)

Los fármacos modificadores de hueso (FMH), también conocidos como fármacos antirresortivos, son aquellos fármacos utilizados en el tratamiento de diferentes afecciones esqueléticas caracterizadas por un desequilibrio en el metabolismo óseo, en los que existe un exceso de reabsorción ósea mediada por osteoclastos. Esta situación puede encontrarse en las diferentes formas de osteoporosis (juvenil, postmenopáusica, inducida por glucocorticoides, inmovilidad prolongada, postransplante y por privación de andrógenos), la Enfermedad de Paget, condiciones de hipercalcemia y en pacientes oncológicos con mieloma múltiple o metástasis óseas de tumores sólidos.
 (3)

De esta forma, el objetivo y efecto principal de la terapia con FMH es la disminución de la reabsorción ósea a través de la inhibición de la actividad osteoclástica. Existen dos grupos principales de FMH con mecanismos de acción muy diferentes, la familia de los Bifosfonatos y el Denosumab.

2.1. Bifosfonatos

Estructura química

Los bifosfonatos son análogos estructurales del pirofosfato ya que, al igual que éste, su núcleo está compuesto por dos grupos fosfato difiriendo únicamente en la presencia de un carbono central en lugar de oxígeno.

Al igual que el pirofosfato, los bifosfonatos presentan gran afinidad por el mineral óseo y se unen de forma covalente a los cristales de hidroxapatita, concentrándose en

los sitios de remodelación ósea activa. Unido al Carbono central, todos los bifosfonatos presentan dos radicales (R) (Figura 3-A). En la mayoría de estos, R1 corresponde a un grupo hidroxilo (OH) el cual les otorga aún más afinidad por el calcio de la hidroxiapatita. No obstante, la principal diferencia y determinante de la potencia antirresortiva de cada compuesto se encuentra en el R2. (3)

A diferencia de la primera generación de bifosfonatos (Etidronato, Clodronato y Tiludronato), los bifosfonatos de segunda y tercera generación (Alendronato, Risedronato, Ibandronato, Pamidronato y Zolendronato) presentan un Nitrógeno o grupo Amino en el R2, el cual aumenta exponencialmente la potencia respecto a sus predecesores (Figura 3-B y 3-C).

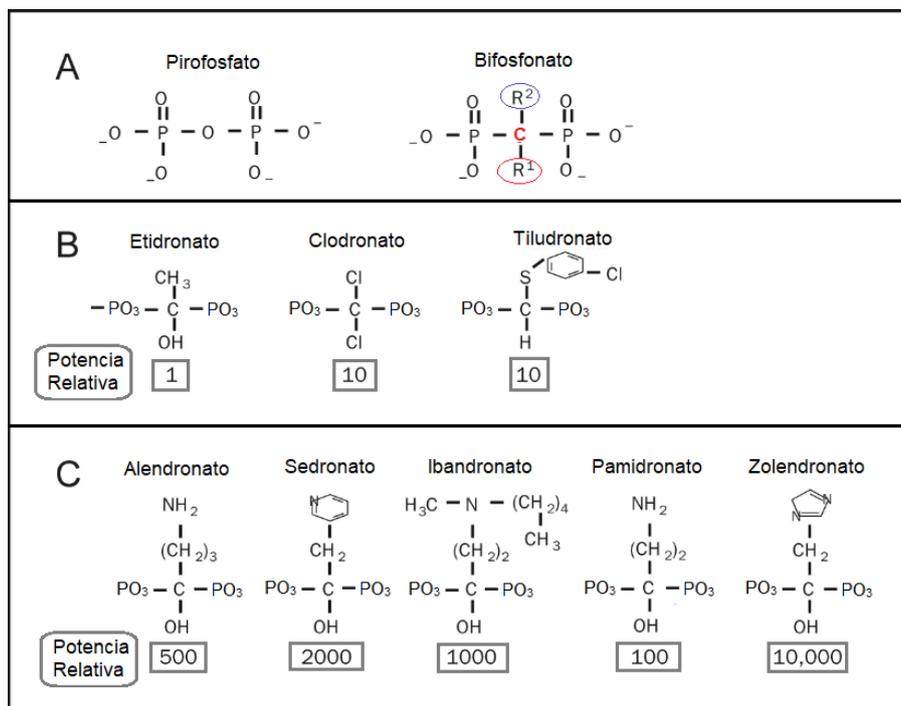


Figura 3. A) Similitud entre la molécula de Pirofosfato y los Bifosfonatos (R: radical). B) Estructura y potencia relativa de los Bifosfonatos de Primera Generación. C) Estructura y potencia relativa de los Bifosfonatos Nitrogenados (adaptación de imágenes extraída de wikipedia).

Mecanismo de acción

Los Bifosfonatos se concentran principalmente en el hueso en remodelación donde son incorporados por los osteoclastos. Una vez en el interior de éstos, los metabolitos de los bifosfonatos de primera generación se intercambian por el fosfato terminal del ATP dando lugar a un ATP que no puede ser utilizado para producir energía y conduciendo, finalmente, a la apoptosis de los osteoclastos. (3)

En contraste, los bifosfonatos nitrogenados poseen un mecanismo de acción completamente diferente. Éstos actúan por medio de la inhibición de la enzima farnesil pirofosfato (FPP) sintasa que interviene en la síntesis de colesterol por la vía del

mevalonato (*Figura 4*). La inhibición de esta vía bloquea la isoprenilación (adición de lípidos) de proteínas de membrana y produce alteraciones en el citoesqueleto de los osteoclastos, alterando su función y conduciendo, en última instancia, a su apoptosis. ⁽³⁾

Los bifosfonatos nitrogenados actúan mediante la inhibición de la enzima Farnesil Pirofosfato (FPP) Sintasa.

A pesar de que la FPP sintasa es una enzima ubicua en las células del cuerpo, la apoptosis mediada por su inhibición parecería ocurrir únicamente en los osteoclastos, probablemente debido a la gran afinidad de los bifosfonatos por el hueso en proceso activo de reabsorción.

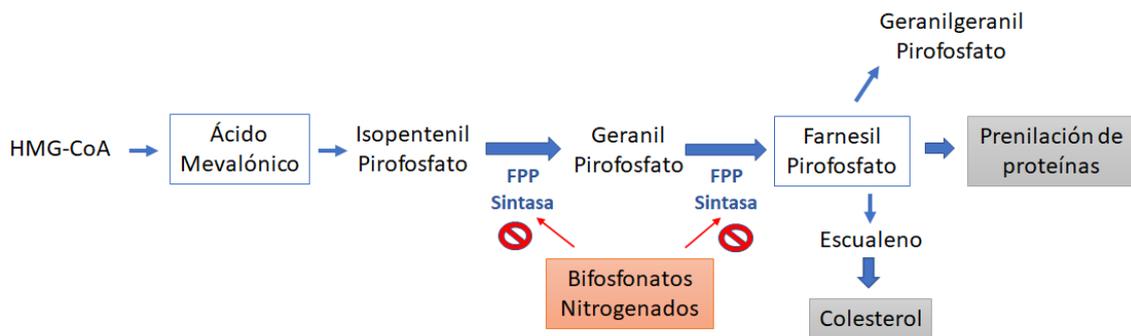


Figura 4. Mecanismo de acción de los Bifosfonatos Nitrogenados.

Farmacocinética

La biodisponibilidad de los bifosfonatos tras su administración oral es muy baja. Dada su estructura hidrofílica, su absorción intestinal se estima alrededor del 1% y de éste, sólo un 50% es retenido en el hueso siendo el resto es eliminado rápidamente del plasma por vía urinaria. ⁽⁴⁾

En contraste, la vía intravenosa, disponible para el Ibandronato, pamidronato y zolendronato, presenta una biodisponibilidad mucho mayor lo que permite administrar dosis más espaciadas, y también, administrar dosis mayores con menos efectos adversos gastrointestinales, característica que resulta especialmente útil en la población oncológica. ⁽⁴⁾

Los principales determinantes del porcentaje de captación ósea son el grado de turnover óseo y la potencia del fármaco. Finalmente, tras ser incorporados a la hidroxiapatita del hueso, su eliminación es muy lenta estimándose una vida media de alrededor de 11 años para los compuestos de mayor potencia. ⁽⁵⁾

2.2. Denosumab

Estructura química

El Denosumab es un anticuerpo monoclonal humano que se dirige específicamente al receptor activador del ligando del factor nuclear kappa B (RANKL), un mediador de la fase de reabsorción de la remodelación ósea. ⁽⁶⁾

Mecanismo de acción.

Como se comentó anteriormente, los osteoclastos derivan de precursores hematopoyéticos mononucleares de la estirpe monocitos/macrófagos. Dos son las citoquinas responsables de este proceso, el Factor Estimulante de Colonias Macrófagos (M-CSF) y el RANKL.

En primer lugar, la unión de M-CSF a su receptor en la membrana de las células precursoras de osteoclastos desencadena la proliferación de las mismas y la expresión de RANK en su superficie. En segundo lugar, la unión de RANKL a RANK desencadena la cascada de señales intracelulares responsables de la diferenciación y maduración de osteoclastos (*Figura 5-A*). ⁽⁶⁾ Así mismo, la activación de la vía RANK/RANKL es también responsable de la activación y supervivencia de osteoclastos maduros.

Tanto M-CSF como RANKL son secretados por células estromales de la médula ósea y por osteoblastos. Estas células, secretan también Osteoprotegerina (OPG) la cual se une a RANKL bloqueando la activación de RANK y actuando, en consecuencia, como un antagonista de esta vía. De esta forma, es la proporción de RANKL/OPG lo que determina el grado de actividad osteoclástica. ⁽⁶⁾

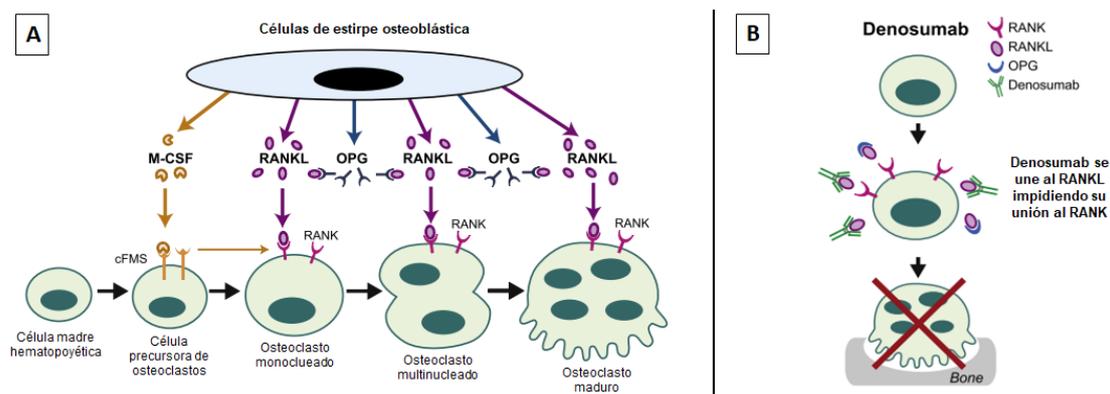


Figura 5. A) Diferenciación y maduración de osteoclastos mediada por M-CSF y RANK/RANKL. B) Mecanismo de acción del Denosumab. (Adaptado de Baron, et al 2011) ⁽⁷⁾

Denosumab es un anticuerpo monoclonal humano de la subclase IgG2 dirigido contra RANKL que impide su unión a RANK. (*Figura 5-B*).

De esta forma, el mecanismo de acción del Denosumab es idéntico al de la OPG. Bloquea el desarrollo, activación y supervivencia de los osteoclastos resultando en un potente agente antirresortivo.

Otra diferencia sustancial es que actúa en el medio extracelular, mientras que los bifosfonatos precisan ser ingeridos por los osteoclastos para llevar a cabo su acción.⁽⁷⁾

Farmacocinética

Denosumab se administra por vía subcutánea, variando en la dosis y la frecuencia según la indicación. A diferencia de los Bifosfonatos, Denosumab no se une a la matriz ósea siendo su vida media de alrededor de 26 días y su eliminación del organismo mediada por el sistema retículo endotelial.⁽⁶⁾

2.3. FMH en la práctica clínica

Como se explicó anteriormente, los FMH están indicados en múltiples enfermedades donde existe un incremento de la reabsorción ósea mediada por osteoclastos.

Sin embargo, desde un punto de vista práctico y orientado hacia el desarrollo de osteonecrosis de los maxilares asociada a medicamentos (MRONJ), tema central de esta tesis, podemos diferenciar dos situaciones diferentes en las que se indica tratamiento antirresortivo:

1. Para disminuir el riesgo de fracturas patológicas **en pacientes con osteoporosis y osteopenia.**⁽⁸⁾
2. Para disminuir el riesgo de eventos esqueléticos asociados (EEA), tales como fracturas, dolor e hipercalcemia maligna, **en pacientes oncológicos con Mieloma Múltiple o metástasis óseas de tumores sólidos** (principalmente mama, próstata, pulmón y riñón).⁽⁹⁾

El primer grupo corresponde en general a mujeres postmenopáusicas que reciben dosis bajas de Bifosfonatos orales o Denosumab (*Tabla 1*), mientras que el segundo grupo corresponde a pacientes más frágiles, con mayor compromiso de su estado general, que reciben tratamiento concomitante con quimioterapia y que son tratados con dosis altas de Bifosfonatos intravenosos o Denosumab (*Tabla 2*).

Tabla 1. FMH y esquemas utilizados en el tratamiento de la osteoporosis (Adaptado de Strom O. et al, 2011)⁸. IV: intravenoso, SC: subcutáneo.

Intervención	Año de aprobación	Pauta de dosificación	Vía de administración
Alendronato	1995	70 mg/semana o 5 ó 10 mg/día	Oral
Etidronato	1980	400 mg/día durante 2 semanas cada 3 meses	Oral
Ibandronato a)	2005	150 mg/mes	Oral
Ibandronato b)	2005	3 mg/3 meses	Inyección IV
Risedronato	2000	35 mg/semana o 5mg/día	Oral
Ácido Zoledrónico	2005	5 mg/año	Infusión IV
Denosumab	2010	60 mg/6 meses	Inyección SC

Tabla 2. FMH y esquemas utilizados en el tratamiento de pacientes oncológicos (De Yarom M, et al. 2019)⁹. IV: intravenoso, SC: subcutáneo. MRONJ: Medication-Related Osteonecrosis of the Jaws.

Medicación	Indicación	Ruta	Dosis, mg	Pauta
Pamidronato	Metástasis ósea de tumores sólidos Mieloma múltiple	IV	90	Cada 3-4 semanas
Ácido zolendrónico	Metástasis ósea de tumores sólidos Mieloma múltiple	IV	4	Cada 3-4 semanas o 12 semanas
	Tratamiento adyuvante	IV	4	Cada 3-6 meses
Denosumab	Metástasis ósea de tumores sólidos	SC	120	Cada 4 semanas
	Tratamiento adyuvante	SC	60	Cada 6 meses

2.4. Metástasis óseas y FMH

La formación de metástasis óseas es el resultado de un complejo proceso que involucra estrechas interacciones entre las células tumorales y el microambiente óseo (Figura 6). El resultado de esta interacción es una alteración en los procesos normales de formación y reabsorción ósea, cuyo balance determinará que la metástasis se manifieste como una lesión osteolítica, osteoblástica o mixta, a la vez que se secretan factores de crecimiento que estimulan la proliferación de las células malignas.⁽¹⁰⁾

En efecto, esta relación sinérgica entre las células tumorales y osteoclastos genera un “ciclo vicioso”, donde el aumento de la resorción ósea lleva al aumento de la

incidencia de metástasis óseas y eventos relacionados como fracturas e hipercalcemia maligna. (11,12)

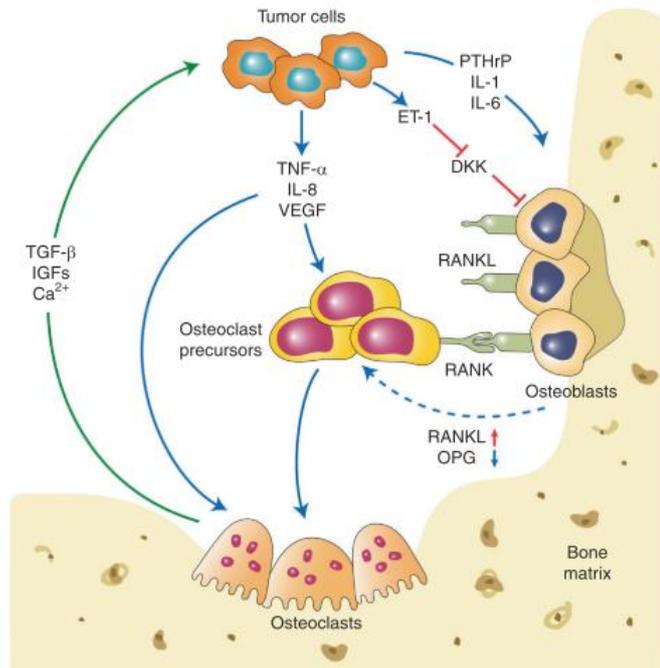


Figura 6. Interacciones entre células tumorales y el microambiente óseo. Las células tumorales secretan citoquinas que promueven la osteoclastogénesis y osteoblastogénesis. En respuesta, los osteoclastos maduros secretan factores que promueven la supervivencia y proliferación tumoral. TGF-β: Factor de transformación tumoral-Beta; IGF-1: Factor de crecimiento Insulino-like 1; VEGF. (Wang et.al. 2020). (10)

En el caso del cáncer de mama, la magnitud de la pérdida de hueso se ve empeorada por la disminución de los niveles de estrógenos propios de la postmenopausia, y secundario a la terapia hormonal con Inhibidores de la aromatasa (enzima encargada de la conversión de andrógenos en estrógenos) o Tamoxifeno (antagonista de los receptores de estrógeno). (13)

En los últimos años, ha surgido evidencia acerca de que los FMH, además del efecto antirresortivo, tendrían también propiedades antitumorales. El estudio llevado a cabo por “The Early Breast Cancer Trialists’ Collaborative Group” (EBCTGC) demostró el tratamiento adyuvante con Zolendronato se asoció a una reducción estadísticamente significativa en la incidencia de metástasis óseas y de la mortalidad por cáncer de mama. (14)

En pacientes con mieloma múltiple, la adición de FMH (tanto bifosfonatos como Denosumab) al tratamiento antineoplásico, se asoció con una mejoría estadísticamente significativa en la supervivencia libre de enfermedad. (15)

Los mecanismos moleculares subyacentes a estos efectos antitumorales de los FMH no se encuentran completamente dilucidados, y exceden los objetivos del presente trabajo.

3. OSTEONECROSIS DE LOS MAXILARES ASOCIADA A MEDICAMENTOS (MRONJ)

3.1. Historia

El primer reporte de osteonecrosis de los maxilares asociada a medicamentos data del año 2003, cuando Marx describió 36 casos de exposición ósea dolorosa en los maxilares de pacientes tratados con Bifosfonatos intravenosos. ⁽¹⁶⁾ En el año 2005 la FDA reconoció también su asociación al uso de bifosfonatos orales extendiéndose su denominación como **“Bisphosphonates-related osteonecrosis of the Jaws” (BRONJ)**.

En el año 2010 se reportó el primer caso de osteonecrosis maxilar asociado a Denosumab en un paciente sin tratamiento previo con bifosfonatos, siendo posteriormente confirmada su asociación y la aparición del término **“Denosumab-related osteonecrosis of the jaws” (DRONJ)**. ^(17,18) De esta forma, dada su relación con el tratamiento antirresortivo, muchos autores prefirieron el término **“Antiresorptive-related osteonecrosis of the jaws” (ARONJ)**.

Finalmente, la aparición de nuevos casos de osteonecrosis asociada al uso de fármacos antiangiogénicos como el Bevacizumab (Avastin®) y el Sutininib (Sutin®) llevó a la denominación actualmente más aceptada y difundida de **“Medication-Related Osteonecrosis of the Jaws” (MRONJ)**, propuesta por la American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons en 2014 (AAOMS). ⁽¹⁹⁾

3.2. Definición de caso y estadificación

Actualmente, los criterios diagnósticos más ampliamente difundidos son los propuestos por la AAOMS que define MRONJ como:

- i. La presencia de **hueso expuesto o fístula** (intra o extraoral) que comunica a hueso en el área de los maxilares por un periodo **mayor a 8 semanas**,
- ii. en un paciente con **antecedente de tratamiento antirresortivo o antiangiogénico actual o pasado**,
- iii. y en ausencia de radioterapia previa de cabeza y cuello o metástasis óseas en los maxilares. ⁽¹⁹⁾

Clínicamente, el espectro varía desde pequeñas áreas de hueso expuesto localizado y asintomático, hasta áreas extensas o multifocales de necrosis, con infecciones recidivantes, dolor de difícil manejo, descarga purulenta y marcada afectación de la calidad de vida. Aunque las lesiones pueden afectar a ambos maxilares, la mandíbula es la localización más frecuente.

La clasificación más extendida para definir los estadios de MRONJ es la propuesta por la AAOMS (Tabla 3) (Figura 7). ⁽¹⁹⁾

Tabla 3. Estadios de MRONJ (Adaptado de Ruggiero et. al. 2014) ⁽¹⁹⁾

ESTADIO MRONJ	Definición
Paciente en riesgo	Paciente con antecedente de tratamiento antirresortivo actual o pasado.
Estadio 0 (sin exposición)	Ausencia de hueso expuesto o fístula. Síntomas o hallazgos radiológicos inespecíficos (*).
Estadio I	Hueso expuesto o fístula en paciente asintomático y sin signos de infección.
Estadio II	Hueso expuesto o fístula con signos de infección (dolor, eritema o secreción purulenta)
Estadio III	Enfermedad que se extiende más allá del hueso alveolar (basal mandibular, seno maxilar, fosas nasales, hueso malar) que resulta en fractura patológica, fístula extraoral, comunicación oronasal u orosinusal, u osteólisis de la basal mandibular o el suelo del seno maxilar/fosas nasales.

(*) Síntomas: *odontalgia no explicable por patología dental, dolor mandibular o sinusal, alteraciones neuro sensitivas, movilidad de dientes no explicable por enfermedad periodontal, fístula periodontal o periapical no asociada a necrosis pulpar causada por traumatismos, caries o restauraciones.*

Hallazgos radiológicos: *reabsorción de hueso alveolar no explicable por enfermedad periodontal crónica, esclerosis o falta de osificación en lechos de exodoncia, esclerosis del hueso alveolar o basilar circundante, engrosamiento de la lámina dura, engrosamiento o adelgazamiento del ligamento periodontal.*

Aunque los criterios establecidos de la AAOMS son los más difundidos y utilizados en la literatura, éstos han sido fuertemente criticados por muchos autores ya que llevan inherente una gran contradicción. El estadio 0, también conocido como **MRONJ sin exposición** (*non-exposed MRONJ*), queda excluido por definición del diagnóstico de MRONJ. Esto tiene un fuerte impacto en la literatura y la calidad de la evidencia disponible ya que es la definición, y no los estadios, lo que se utiliza para definir la inclusión de los casos en los estudios epidemiológicos y ensayos clínicos. ⁽²⁰⁾

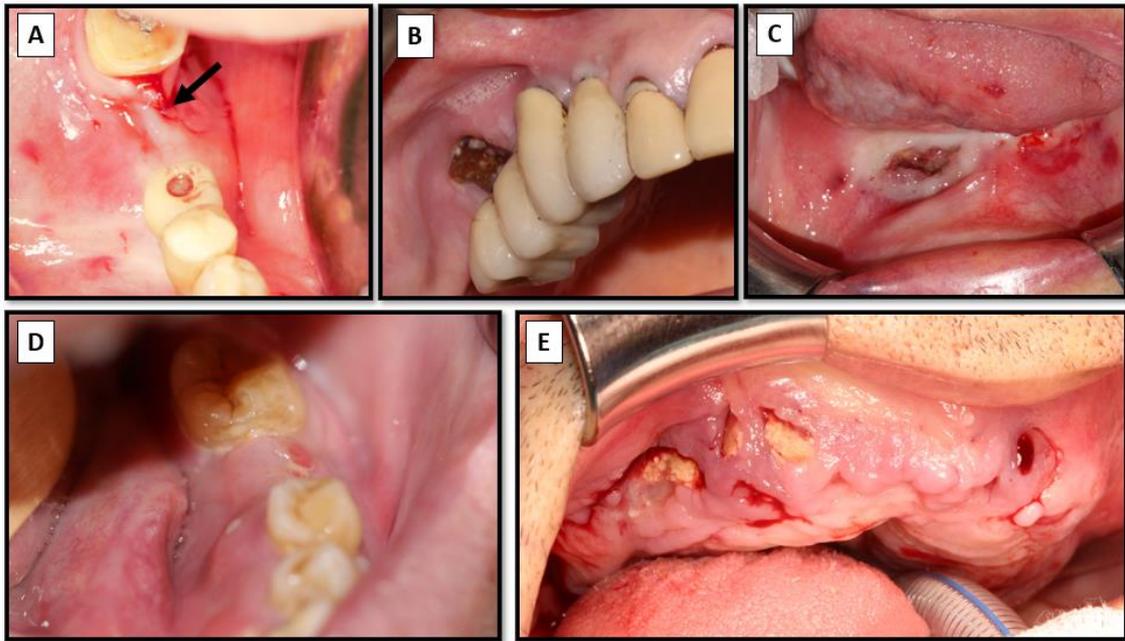


Figura 7. Ejemplos de diferentes estadios de MRONJ. A: Estadio I con fístula en cuarto cuadrante (flecha) en un paciente asintomático y sin signos de infección. B: Estado I con exposición ósea asintomática en primer cuadrante. C: Estadio II con exposición ósea en sínfisis mandibular en un paciente con dolor e infecciones recidivantes. D: Estadio II con edema, eritema y múltiples fístulas con secreción purulenta. E: Estadio III con enfermedad extensa que afecta todo el maxilar superior afectando el paladar, suelo de las fosas nasales y seno maxilar.

3.3. Epidemiología y factores de riesgo.

Tal y como se comentó en apartados anteriores, los FMH se utilizan en dos grupos bien definidos de pacientes:

- Pacientes con **osteopenia u osteoporosis**.
- Pacientes oncológicos con **mieloma múltiple o metástasis óseas** de tumores sólidos.

En la población con osteoporosis, la incidencia de MRONJ es realmente baja y equiparable a la población general, estimada en 0,001 a 0,01% pacientes/año para los bifosfonatos nitrogenados (orales o EV) y en 0-0,00032% pacientes/año para el Denosumab. ⁽²¹⁾ Sin embargo, los pacientes oncológicos presentan un riesgo 50 a 100 veces mayor, con una incidencia estimada de 0,7 a 6,7% pacientes/año asociado al tratamiento con bifosfonatos EV, y de 0,7 a 1,9% pacientes/año para los tratados con Denosumab. ⁽¹⁹⁾

Generalmente, algún procedimiento dental invasivo suele ser el factor desencadenante. Las exodoncias preceden el desarrollo MRONJ en hasta el 69% de los casos y supone un aumento del riesgo de hasta 33 veces. ⁽²²⁾ De esta forma, la incidencia estimada de osteonecrosis (ON) tras una extracción dental en la población oncológica de riesgo asciende hasta el 14,8%. ⁽²³⁾

Sin embargo, en los últimos años ha surgido evidencia acerca de la seguridad de realizar exodoncias en pacientes de alto riesgo con autores reportando tasas de éxito superiores al 90% (90-100%) a través de protocolos que incluyen, en su mayoría, la utilización de terapia antibiótica perioperatoria, alveolectomía (retirada o fresado del hueso alveolar) y sutura en dos planos sin tensión ⁽²⁴⁻²⁷⁾.

Por otra parte, múltiples autores han demostrado, tanto en modelos animales como en humanos, que las infecciones de la cavidad oral no tratadas son causa suficiente para el desarrollo de MRONJ. ^(24, 25, 28, 29) En consecuencia, la evidencia reciente sugiere que el principal factor predisponente de MRONJ no sería el trauma quirúrgico en sí, sino la causa subyacente (focos de infección locales no tratados).

Otros factores de riesgo conocidos para el desarrollo de MRONJ son la duración prolongada del tratamiento antirresortivo, produciéndose un marcado aumento de la incidencia a partir de los 4 años de tratamiento con bifosfonatos orales, la combinación de éstos con corticoides o fármacos antiangiogénicos y el uso de prótesis removibles. ^(19,21)

3.4. Etiopatogenia

Aunque la patogenia detrás de las lesiones de MRONJ no ha sido completamente establecida, múltiples hipótesis han sido propuestas para explicar los mecanismos subyacentes al desarrollo de las lesiones.

Características únicas del hueso de los maxilares

A diferencia de los huesos largos, cuya osificación es por vía endocondral, los maxilares lo hacen por osificación intramembranosa. El hueso alveolar está expuesto a microtraumatismos constantes, se estima que el turnover óseo del hueso alveolar es hasta 10 veces superior al de otros huesos por lo que los bifosfonatos se concentran más en los maxilares. ⁽³⁰⁾

La presencia de los dientes hace que el hueso alveolar se encuentre expuesto a los gérmenes de la cavidad oral a través de los alvéolos dentarios, situación que lo vuelve particularmente vulnerable a las infecciones locales. Por otra parte, a diferencia de otros huesos del cuerpo que se encuentran protegidos, la barrera mecánica del hueso alveolar está dada únicamente por el fino recubrimiento mucoperióstico. De hecho, es frecuente encontrar lesiones de MRONJ en zonas de exostosis o de decúbito por prótesis. ⁽³¹⁾

Disminución de la remodelación ósea / Bajo turnover óseo

Se ha propuesto que el propio mecanismo de acción de los fármacos antirresortivos sea la causa que predispone al desarrollo de MRONJ debido a la alteración de los mecanismos de renovación ósea y la acumulación de microtraumatismos. ⁽¹⁹⁾

Sin embargo, la osteonecrosis no se desarrolla en otras situaciones con bajo turnover óseo como el hipoparatiroidismo. Asimismo, hallazgos en gammagrafías óseas

de pacientes con cáncer de mama y tratamiento con Zolendronato o Denosumab han demostrado que prácticamente no se modifica el turnover de los maxilares con el tratamiento, sugiriendo que es poco probable que la supresión del turnover óseo juegue un papel importante en la patogénesis de las lesiones de MRONJ. ⁽³²⁾

Infección

El hallazgo de infección en las lesiones de MRONJ es prácticamente una constante. El enfoque tradicional le atribuía un rol secundario al establecimiento del hueso necrótico. Sin embargo, en los últimos años ha surgido vasta evidencia validando el rol de la infección como factor determinante inicial en el desarrollo de MRONJ. ⁽³³⁾

Los microorganismos a menudo forman biofilms que son resistentes al sistema inmune y a los antimicrobianos. Existe evidencia en modelos animales de que la periodontitis y la enfermedad periapical (infecciones en la raíz del diente) son causa suficiente para el desarrollo de MRONJ. ⁽²⁸⁻²⁹⁾

Asimismo, se ha demostrado que con medidas preventivas y tratando correctamente las infecciones de la cavidad oral en pacientes de riesgo o previamente a iniciar el tratamiento antirresortivo, logra disminuir de manera significativa la incidencia de MRONJ. ⁽³⁴⁻³⁵⁾

Inhibición de la angiogénesis

Clásicamente se ha considerado que la interrupción de la vascularización es causa de necrosis avascular del hueso, por lo que no sorprende que la inhibición de la angiogénesis se haya atribuido como causa de MRONJ.

Estudios in vitro han demostrado los efectos antiangiogénicos de Zolendronato, pero no así para Denosumab. ⁽¹⁹⁾ Por otra parte, esta teoría se vería reforzada por la asociación de MRONJ a la administración de fármacos antiangiogénicos.

Otras hipótesis

Se ha propuesto la toxicidad directa de los bifosfonatos sobre los tejidos blandos como una causa posible de MRONJ. ^(36, 37)

Por último, las alteraciones del sistema inmune observadas en enfermedades sistémicas como la artritis reumatoide y la diabetes mellitus, así como algunos polimorfismos genéticos también han sido propuestos como posibles causas. ⁽³⁸⁾

3.5. Características radiológicas de MRONJ. ⁽¹⁹⁾

- Osteoesclerosis del hueso alveolar: La presencia de osteoesclerosis en áreas sintomáticas es sin duda el hallazgo más consistente de MRONJ, presente prácticamente en todos pacientes sintomáticos. ⁽³⁹⁾ La esclerosis puede ser focal (limitada al hueso alveolar afecto) o difusa (extendiéndose a la basal mandibular o afectando diferentes cuadrantes).

- Osteólisis o interrupción de corticales.
- Patrón mixto (zonas de osteólisis/esclerosis): en ocasiones hallándose una imagen de hueso “apolillado” o en panal de abejas.
- Falta de osificación o esclerosis del lecho de exodoncia.
- Alteraciones de la lámina periodontal (esclerosis de la lámina dura, engrosamiento o afinamiento del ligamento periodontal).
- Secuestros.

En la *figura 8* se detallan algunos de los patrones radiológicos encontrados en nuestros pacientes.

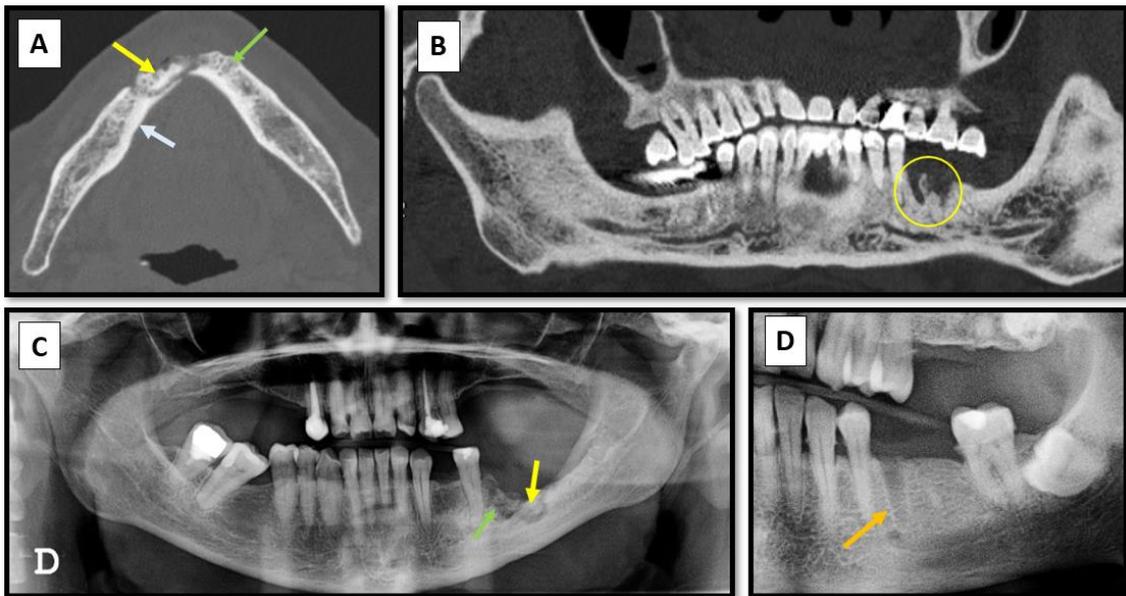


Figura 8. Características radiológicas de MRONJ. A: Corte axial de TC donde se evidencia osteoesclerosis (fecha gris), patrón mixto/panal de abejas (flecha verde) y secuestro (flecha amarilla). B: Reconstrucción de TC en paciente con esclerosis difusa que afecta toda la mandíbula y el maxilar superior, con falta de osificación de lecho de exodoncia (círculo amarillo) en la zona de osteonecrosis. C: Ortopantomografía con patrón mixto (flecha verde) y pequeño secuestro (flecha amarilla). D: Ampliación de ortopantomografía donde se evidencia la falta de osificación del alvéolo con esclerosis y engrosamiento de la lámina dura (flecha naranja).

Recientemente se ha relacionado a la presencia de reacción perióstica como un factor de mal pronóstico. ⁽⁴⁰⁾

Aunque los hallazgos pueden encontrarse también en la radiología simple (ortopantomografía), la tomografía computarizada helicoidal (TC) o de haz de cono (CB-CT) presenta mucha mayor sensibilidad para caracterizar las lesiones y es necesaria para diagnosticar adecuadamente el grado de extensión de la enfermedad ósea. ⁽³⁹⁾

En efecto, no realizar un TC puede llevar al grave error de subestimar la gravedad y extensión de la enfermedad (*Figura 9*). La resonancia magnética (RM) también es un método útil, especialmente en los casos en los que se sospecha infiltración tumoral como diagnóstico diferencial, pero mucho menos difundido que la TC. ⁽²¹⁾

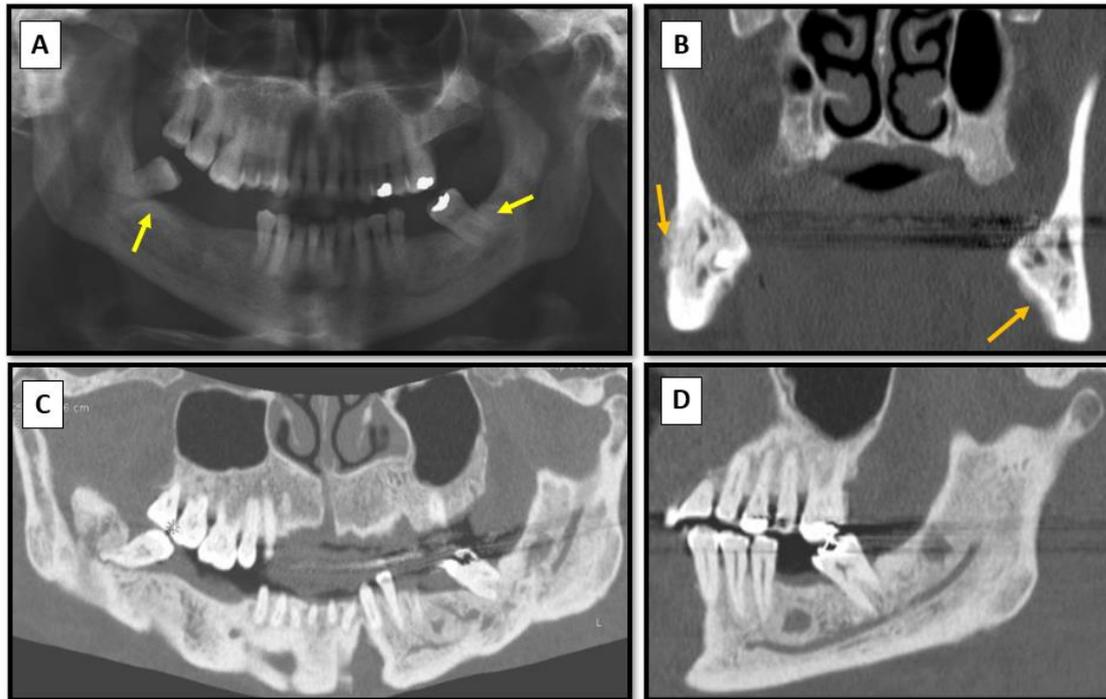


Figura 9. Diferencias entre radiografía simple (OPG) y TC en paciente con exposición ósea en cuarto cuadrante en relación con p48. A: OPG. Se aprecia esclerosis del hueso alveolar en relación con p48, así como esclerosis leve en tercer cuadrante (flechas amarillas), sin otras alteraciones llamativas. B. TC corte coronal del mismo paciente donde se observa importante esclerosis, hueso apolillado e importante reacción perióstica (Flechas naranjas). C y D: Reconstrucción de TC que demuestra afectación extensa de toda la mandíbula, con esclerosis difusa hasta la basal mandibular, patrón mixto y con áreas “quísticas” de osteólisis.

3.6. Prevención y manejo de la población de riesgo.

a) Pacientes oncológicos previo al inicio del tratamiento antirresortivo y antiangiogénico

Existe consenso en que tanto la educación de los pacientes, como un examen odontológico completo con tratamiento de posibles focos de infección (enfermedad periodontal, periodontitis apical, caries, etc.) es mandatorio en este grupo de pacientes. Las piezas irrecuperables o de mal pronóstico deben exodonciarse. Por otra parte, si la situación clínica del paciente lo permite, el inicio de la terapia antirresortiva debería diferirse hasta conseguir un estado de salud bucodental adecuado ^(19, 41).

b) Pacientes oncológicos en tratamiento antirresortivo o antiangiogénico actual

De la misma manera existe consenso acerca de la importancia de mantener controles odontológicos periódicos junto a una correcta higiene y salud bucodental en estos pacientes. Tratamientos no invasivos tales como tartrectomía (higiene dental/remoción de sarro), obturaciones y endodoncias deben y pueden realizarse con seguridad. ^(19, 21, 41, 42)

La principal controversia radica en el manejo de la población de riesgo que requiere tratamiento dental invasivo, es decir aquellos tratamientos que implican una

manipulación o injuria directa sobre el hueso. El enfoque tradicional, basado en las recomendaciones de la AAOMS de 2014 y bajo el dogma de que las exodoncias son el principal factor desencadenante de MRONJ, recomienda que estos procedimientos deben evitarse y las piezas no recuperables tratarse con coronectomía (resección de la corona del diente) y endodoncia de los restos radiculares. ⁽¹⁹⁾

Sin embargo, como se comentó en el apartado 3.4, la creciente evidencia sobre el rol determinante de las infecciones en la etiopatogenia de MRONJ, así como acerca de la seguridad de realizar exodoncias siguiendo protocolos específicos de cirugía oral, sugiere que no serían las exodoncias en sí, sino la enfermedad dental o periodontal subyacente el factor desencadenante de MRONJ (*Figura 10*). ⁽²⁴⁻²⁷⁾ En este sentido, en las últimas recomendaciones de la “*European task force on MRONJ*” se incluye la realización de exodoncias de piezas irrecuperables en pacientes de riesgo siguiendo protocolos quirúrgicos de seguridad. ⁽⁴²⁾

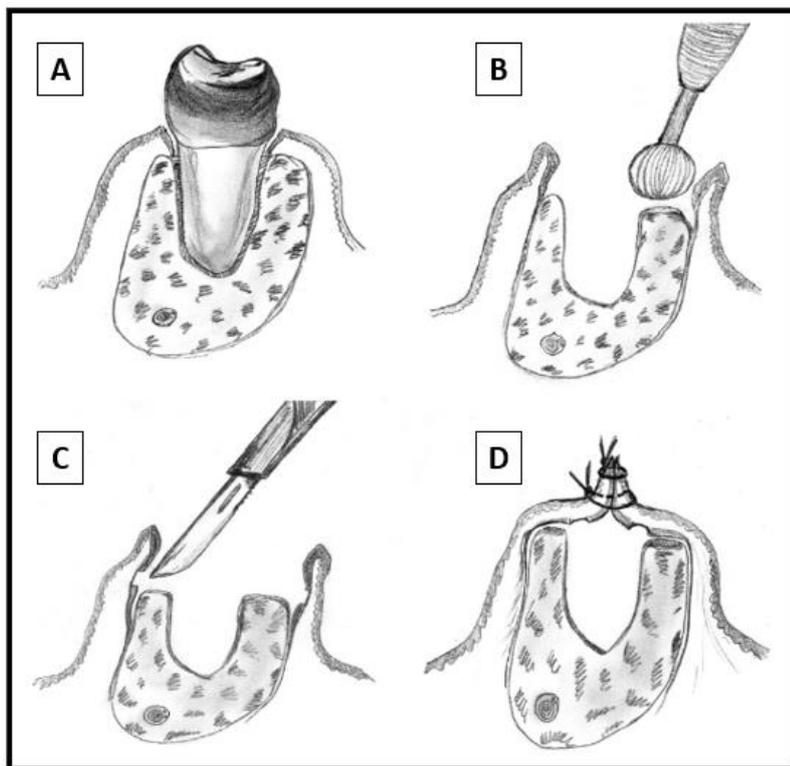


Figura 10. Protocolo de cirugía oral para exodoncias en pacientes de riesgo. A: Pieza a exodonciar. B: Elevación de colgajo mucoperióstico y alveolectomía (eliminación del hueso alveolar) con suavización de bordes afilados. C: Periostiotomías de descarga. D: Sutura en dos planos sin tensión. (Adaptado de Heufelder et al) ⁽²⁷⁾

En los últimos años, también ha sido documentada la asociación entre peri implantitis y MRONJ, por lo que resulta fundamental el tratamiento intensivo de la misma. ^(43, 44) La colocación de nuevos implantes no está recomendada en estos pacientes.

Otro tema controversial es la suspensión del tratamiento antirresortivo previo a la intervención quirúrgica (*drug holiday*). Los bifosfonatos se acumulan en el hueso con una vida media estimada de unos 11 años, haciendo improbable que la suspensión del tratamiento pueda tener efecto alguno, mientras que Denosumab, al no unirse a la matriz ósea, tiene una vida media estimada de unos 26 días.

Al día de hoy no existe evidencia que sustente el beneficio del *drug holiday* para disminuir el riesgo de MRONJ, no obstante, algunas sociedades científicas como el Consenso Italiano, sí la incluyen entre sus recomendaciones (*Tabla 4*).⁽⁴⁵⁾ En todo caso, es una decisión que debería individualizarse y acordarse con el especialista tratante.

Tabla 4. Recomendaciones del Consenso Italiano para la suspensión del tratamiento previo a procedimientos invasivos (Adaptado de Campisi et.al. 2020) (45)

Suspensión del tratamiento en pacientes oncológicos		
Fármaco	Tiempo previo al procedimiento	Reinicio del tratamiento
Bifosfonatos	Mínimo 1 semana antes	4-6 semanas tras la intervención
Denosumab	Mínimo 3 semanas antes	
Bevacizumab	Mínimo 5-8 semanas antes	
Sunitinib	Mínimo 1 semana antes	
Suspensión del tratamiento en pacientes con osteoporosis		
Fármaco	Tiempo previo al procedimiento	Reinicio del tratamiento
Bifosfonatos (*)	Mínimo 1 semana antes	4-6 semanas tras la intervención
Denosumab	No indicada la suspensión (**)	
(*) Sólo en pacientes con más de 3 años de tratamiento, o con otros factores de riesgo asociados (por ej. Artritis reumatoide, tratamiento con glucocorticoides, diabetes).		
(**) Se recomienda realizar los procedimientos en la ventana entre el 5º y el 7º mes post aplicación.		

c) Pacientes con osteoporosis en tratamiento antirresortivo

Este grupo de pacientes presenta un riesgo bajo de MRONJ y similar a la población general, por lo que las recomendaciones respecto a los cuidados de la salud bucodental son similares a la misma y no presentan contraindicaciones para la realización de procedimientos invasivos.

Sin embargo, dado que la dosis de bifosfonatos es acumulativa y habiéndose reportado que el riesgo se duplica a partir de los 4 años de tratamiento, algunas sociedades recomiendan la interrupción transitoria del tratamiento en pacientes tratamiento prolongado con bifosfonatos orales.^(19,45)

No existe actualmente evidencia alguna de que la interrupción transitoria del tratamiento (*drug holiday*) disminuya el riesgo de desarrollo de MRONJ.

3.7. Tratamiento de la enfermedad establecida.

Las estrategias de tratamiento de la enfermedad establecida pueden dividirse en dos grandes grupos: 1. Conservador (médico o no quirúrgico) y 2. Quirúrgico. Asimismo, múltiples estrategias han sido propuestas como adyuvantes del tratamiento tanto conservador como quirúrgico, entre las que destacan:

- El plasma rico en plaquetas (PRP) ⁽⁴⁶⁾
- Terapia con Paratohormona recombinante humana (Teriparatide) ⁽⁴⁷⁾
- Terapia con Pentoxifilina+tocoferol ⁽⁴⁸⁾
- Terapia con Oxígeno hiperbárico ⁽⁴⁹⁾
- Terapia con láser de baja intensidad ⁽⁵⁰⁾
- Terapia con células madre mesenquimales ⁽⁵¹⁾

Sin embargo, ninguna de estas ha demostrado superioridad sobre la otra, siendo algunas de ellas costosas, prolongadas, imprácticas y no aplicables en todos los entornos. Por esta razón, desde la aparición de los primeros casos de MRONJ, la principal controversia radica entre adoptar una estrategia de tratamiento conservador o quirúrgico.

El **manejo conservador** consiste en la administración de antibióticos (ATB) tópicos en forma de enjuagues y/o gel de clorhexidina, ATB sistémicos ante signos de sobreinfección, tratamiento del dolor, retirada de dientes móviles en la zona de osteonecrosis y secuestrectomía simple (no quirúrgica).¹⁹ Esto último implica la retirada atraumática de los fragmentos de hueso necrótico a medida que van haciéndose móviles o desprendiéndose, pero sin incidir ni movilizar la mucosa.

Dentro del **tratamiento quirúrgico** debemos diferenciar entre la cirugía conservadora (legrado y secuestrectomía quirúrgica) y la cirugía resectiva (marginal o segmentaria según la magnitud de la resección).

a) Legrado (curetaje) y secuestrectomía quirúrgica

A diferencia de la secuestrectomía simple, la secuestrectomía quirúrgica conlleva la realización de incisiones en la encía con elevación de pequeños colgajos y la retirada del secuestro. El curetaje o legrado consiste en realizar un raspado de la zona de osteonecrosis con curetas de hueso o fresado con motor, con la intención de “limpiar” la zona, retirar el tejido de granulación y remover parte del hueso necrótico. En lo que respecta al cierre, aunque puede realizarse de diferentes formas, lo más habitual es realizar una sutura simple de la mucosa, o en muchos casos dejar la herida abierta o con una membrana de PRP para que cicatrice por segunda intención.

El principal problema de esta técnica es que resulta imposible asegurar la completa remoción del hueso necrótico y que, en la mayoría de los casos, no se concibe el cierre de la herida como factor determinante para un resultado favorable.

b) Resección marginal

La resección marginal consiste en la exéresis de un segmento de hueso alveolar, pero manteniendo la integridad de la basal mandibular o el suelo del seno maxilar (*Figura 11*). Este procedimiento puede realizarse manualmente con martillo y escoplos de diferentes tamaños, con sierras motorizadas y, en los últimos años, con sistemas ultrasónicos como el piezoeléctrico que tienen la ventaja de preservar las partes blandas y de minimizar el recalentamiento del hueso (*Figura 12*).

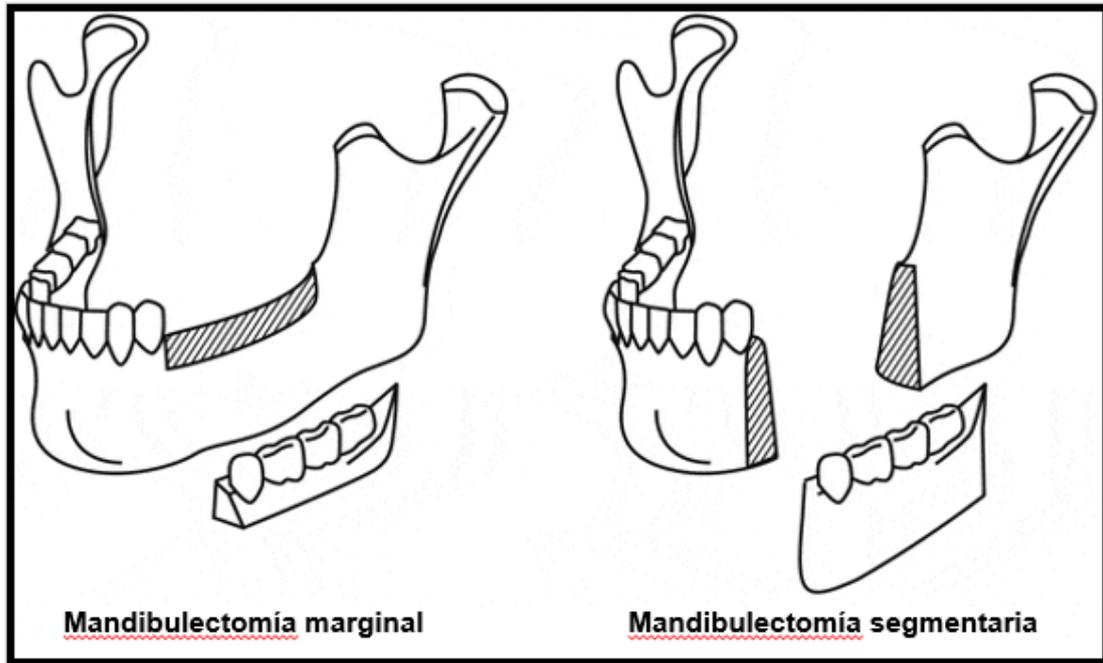


Figura 11. Esquema de la diferencia entre resección marginal y segmentaria de mandíbula (Adaptado de Kuriakose 2017) ⁽⁵²⁾

c) Resección segmentaria

La resección segmentaria consiste en la exéresis de un segmento completo de mandíbula (*Figura 11*).

Estos procedimientos son habitualmente utilizados en oncología, mientras que en MRONJ están reservados para casos avanzados y extensos (por ej. Fracturas patológicas o afectación severa de la basal mandibular), y generalmente precisan de algún tipo de reconstrucción con osteosíntesis y colgajos (regionales o libres).

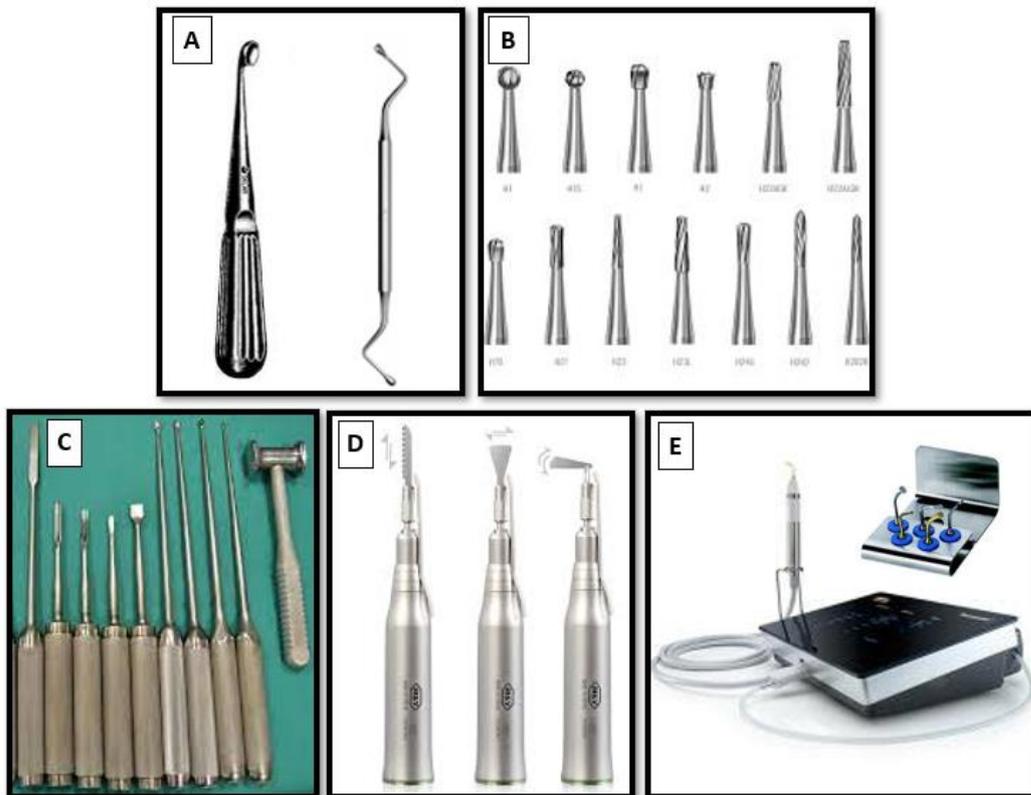


Figura 12. Instrumentos y dispositivos utilizados en los procedimientos quirúrgicos. A: Curetas de hueso (legrado). B: Fresas motorizadas (legrado). C: Escoplos y martillo (cirugía resectiva). D: Sierras motorizadas (cirugía resectiva). E: Sistema de cirugía ultrasónica piezosurgery® (cirugía resectiva).

3.7.1. El enfoque tradicional

El enfoque tradicional viene dado por las recomendaciones de la AAOMS de los años 2007, 2009 y la última actualización del año 2014. ⁽¹⁹⁾ Según éste, los objetivos que deben perseguirse en el manejo de las lesiones de MRONJ son los siguientes:

- Eliminar el dolor.
- Controlar las infecciones de tejidos blandos y duros.
- Y evitar la progresión de la enfermedad.

Bajo este paradigma, las recomendaciones actuales AAOMS priorizan el tratamiento conservador para todos los estadios, reservando la cirugía para los estadios II y III refractarios o muy sintomáticos (*tabla 5*). ⁽¹⁹⁾ Asimismo, aclara que independientemente del estadio, los secuestros móviles deben eliminarse sin exponer el hueso circundante (secuestrectomía no quirúrgica) y extraerse los dientes sintomáticos en el área de exposición ósea. Sin embargo, desaconseja explícitamente las exodoncias en otras áreas fuera del área de exposición.

Tabla 5. Recomendaciones actuales para el tratamiento de MRONJ de la AAOMS. (Adaptado de Ruggiero et. al. 2014).⁽¹⁹⁾

Estadio MRONJ	Tratamiento recomendado (*)
Estadio 0 (sin exposición)	- Tratamiento médico incluyendo analgésicos y antibióticos.
Estadio I	- Enjuagues con antibacterianos (por ej. clorhexidina 0,12%) - Controles periódicos trimestrales - Educación y valorar suspensión/continuidad del tratamiento antirresortivo.
Estadio II	- Enjuagues con antibacterianos (por ej. clorhexidina 0,12%) - Tratamiento sintomático con antibióticos orales y analgésicos. - Legrado/curetaje en casos refractarios
Estadio III	- Enjuagues con antibacterianos (por ej. clorhexidina 0,12%) - Tratamiento sintomático con antibióticos orales y analgésicos. - Tratamiento quirúrgico con legrado/curetaje o cirugía resectiva para paliación a largo plazo.

En otras palabras, se concibe a la enfermedad como un cuadro crónico donde el objetivo central del tratamiento es la **paliación de los síntomas**. Bajo este paradigma, la mejoría de los síntomas (transitoria o prolongada) es considerada éxito terapéutico, aunque en la mayoría de los casos implique la persistencia (o recurrencia) de la exposición ósea o la fístula.

En Estados Unidos, al igual que en muchos otros países del mundo, las recomendaciones de la AAOMS continúan siendo, hoy en día, vigentes y consideradas como el *gold standard* del tratamiento.

En España, por ejemplo, las últimas recomendaciones de la Sociedad Española de Cirugía Maxilofacial y de Cabeza y Cuello (SECOMCYC) para el tratamiento de MRONJ datan del año 2008 y no han sido actualizadas hasta la fecha.⁽⁵³⁾ Éstas siguen la misma línea de la AAOMS, relegando el tratamiento quirúrgico para los casos graves y refractarios, pero con un carácter todavía más conservador siendo el legrado con secuestrectomía el tratamiento de elección en todos los estadios:

“(Estadio III) Evolución desfavorable tras legrado: Programar nueva cirugía, igualmente conservadora bajo anestesia local.

En circunstancias graves con fracaso de todas las medidas previas pueden plantearse situaciones complejas en las que puede proponerse cirugía alternativa, siempre lo más conservadora posible:

- 1. Fractura patológica: legrado tejido óseo necrótico y placa de reconstrucción (evitar injertos).*
- 2. ON (osteonecrosis) hasta borde inferior: resección en bloque y placa de reconstrucción (evitar injertos).*
- 3. Fístula extraoral: desbridamiento eliminando áreas de ON que produzcan irritación mucosa. Medidas médicas descritas”⁽⁵³⁾*

3.7.2. Desafiando el paradigma. La reivindicación del tratamiento quirúrgico.

A pesar de las recomendaciones de la AAOMS, una creciente cantidad de evidencia, principalmente proveniente de Europa y Japón, comenzó a aparecer sugiriendo potenciales beneficios del tratamiento quirúrgico, tales como:

- Menor tasa de recurrencia respecto al manejo conservador. ⁽⁵⁴⁾
- Mayor tasa de resolución respecto al manejo conservador. ^(55,56, 57)
- Altas tasas de curación/resolución completa, en algunos casos superiores al 90%. ^(58, 59)

Un estudio reportó ventajas de la cirugía resectiva sobre el legrado en términos de tiempo transcurrido hasta la curación. ⁽⁶⁰⁾ Otro estudio multicéntrico retrospectivo japonés con 361 pacientes de 8 hospitales reportó diferencias estadísticamente significativas en términos de curación/resolución completa entre tratamiento quirúrgico y conservador. ⁽⁶¹⁾ Asimismo, encontró una asociación significativa entre tratamiento no quirúrgico y resultado desfavorable y, en el grupo quirúrgico, una asociación significativa entre resultado desfavorable y cirugía conservadora. ⁽⁶¹⁾

Una revisión sistemática con meta-análisis del año 2017 reportó que la probabilidad de curación/resolución completa era 3,5 veces mayor con tratamiento quirúrgico que con tratamiento conservador. ⁽⁶²⁾

En 2019, Ristow *et al.* publicaron los resultados de un estudio longitudinal de 92 pacientes con MRONJ en estadio I inicialmente manejados con tratamiento conservador estándar. Encontraron que el 91,3% (84/92) de los pacientes evolucionó con exposición ósea persistente tras 15,6 meses de seguimiento, de éstos el 80% (67/84) desarrolló progresión o *up-staging*, culminando en la pérdida extensa de hueso o piezas dentarias en el 30% del total de pacientes (28/92). ⁽⁶³⁾

El advenimiento de toda esta nueva evidencia plantea una serie de cuestiones que desafían el paradigma tradicional impuesto por la AAOMS:

- Por un lado, derriba el estigma de enfermedad crónica incurable y sugiere que el tratamiento quirúrgico es capaz de conseguir la curación en un alto porcentaje de pacientes.
- Por otra parte, evidencia que la perpetuación del tratamiento conservador, especialmente en estadios iniciales, no sólo tiene una tasa de curación muy baja, sino que frecuentemente se asocia a progresión, con consecuencias deletéreas en la masa ósea y las piezas dentarias.
- Por último, desafía el antiguo concepto de cirugía conservadora como *gold estándar*, demostrando mejores resultados con la cirugía resectiva que con el legrado tradicional.

Como consecuencia, sociedades científicas y grupos de expertos europeos como la Sociedad Alemana de Cirugía Oral y Maxilofacial, el Consenso Italiano y la *European Task force for MRONJ* han reconocido las ventajas de un tratamiento quirúrgico, y ya aceptan

la cirugía como alternativa de tratamiento inicial, independientemente del estadio de MRONJ. (42, 45, 64)

4. FUNDAMENTOS DE ESTA TESIS DOCTORAL.

En mayo de 2016 me incorporé al Servicio de Cirugía Maxilofacial del Hospital Universitario Son Espases como residente de primer año. No transcurrió mucho tiempo hasta cruzarme con el primer paciente afecto de MRONJ y despertar mi interés por la enfermedad.

Los pacientes del servicio eran tratados según las recomendaciones de la SECOMCYC y la AAOMS con un perfil fuertemente conservador. El patrón habitual era el de una enfermedad crónica de larga evolución y un perfil reiterado de paciente caracterizado por:

- Mal estado de salud bucodental y estadios avanzados al momento de la derivación a cirugía maxilofacial.
- Años de seguimiento con enfermedad persistente, es decir “conviviendo” con la enfermedad.
- Múltiples sesiones de cámara hiperbárica.
- Reagudizaciones frecuentes con ciclos de antibióticos recurrentes y prolongados.
- Baja efectividad del tratamiento quirúrgico con necesidad de múltiples intervenciones.
- Progresión radiológica silente de enfermedad.
- Grave afectación de la calidad de vida.

Las *figuras 13 y 14* corresponden a pacientes tratados en el servicio bajo estas recomendaciones y ejemplifican el perfil de paciente descrito.

A esta situación se sumaba una gran heterogeneidad de criterio entre los diferentes miembros del servicio en cuanto al tipo y al momento de indicar un determinado tratamiento. La mayoría de los pacientes eran tratados con cámara hiperbárica, algunos desde el inicio, otros tras el fracaso de meses o años de tratamiento conservador estándar y otros como adyuvante del tratamiento quirúrgico. A pesar de esto, la mayoría de los pacientes acababan siendo operados en algún momento del seguimiento, pero sin un tratamiento estandarizado y siempre bajo el criterio de realizar el procedimiento más conservador posible. Algunos se operaban bajo anestesia local, otros con sedación o anestesia general, algunos con legrado simple y otros asociados al tratamiento con PRP, en algunos se realizaba un cierre directo de la mucosa, en otros se daban unos puntos de aproximación, y en algunos incluso se dejaban simplemente cubiertas por una membrana de PRP esperando la cicatrización por segunda intención.

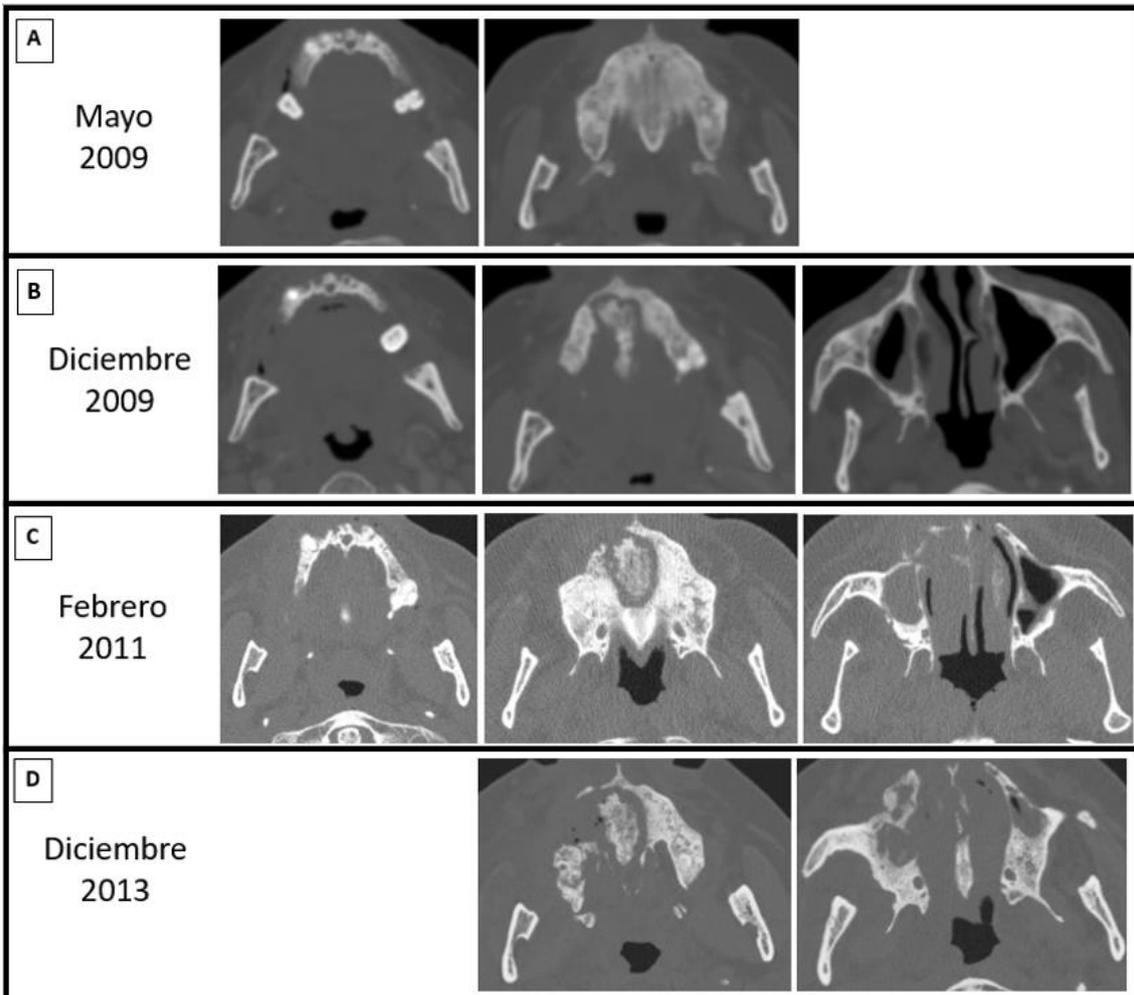


Figura 13. Ejemplo de progresión de MRONJ en paciente de 60 años con cáncer de mama y tratamiento con Zolendronato. Al diagnóstico presentaba pequeña exposición ósea asintomática (estadio I), manejado con tratamiento conservador. A: TC al diagnóstico. Osteoesclerosis, no se observan secuestros, paladar indemne. B: TC 6 meses más tarde, pérdida de todas las piezas en sector central de arcada superior, progresión a paladar con secuestro. C: TC a los 21 meses del diagnóstico. Empeoramiento del secuestro del paladar, progresión con afectación de las paredes del seno maxilar izquierdo (Estadio III). D: TC a los 4 años y medio del diagnóstico. Secuestros en paladar y segundo cuadrante con extensión, afectación completa de ambos maxilares y hueso malar izquierdo (Estadio III)

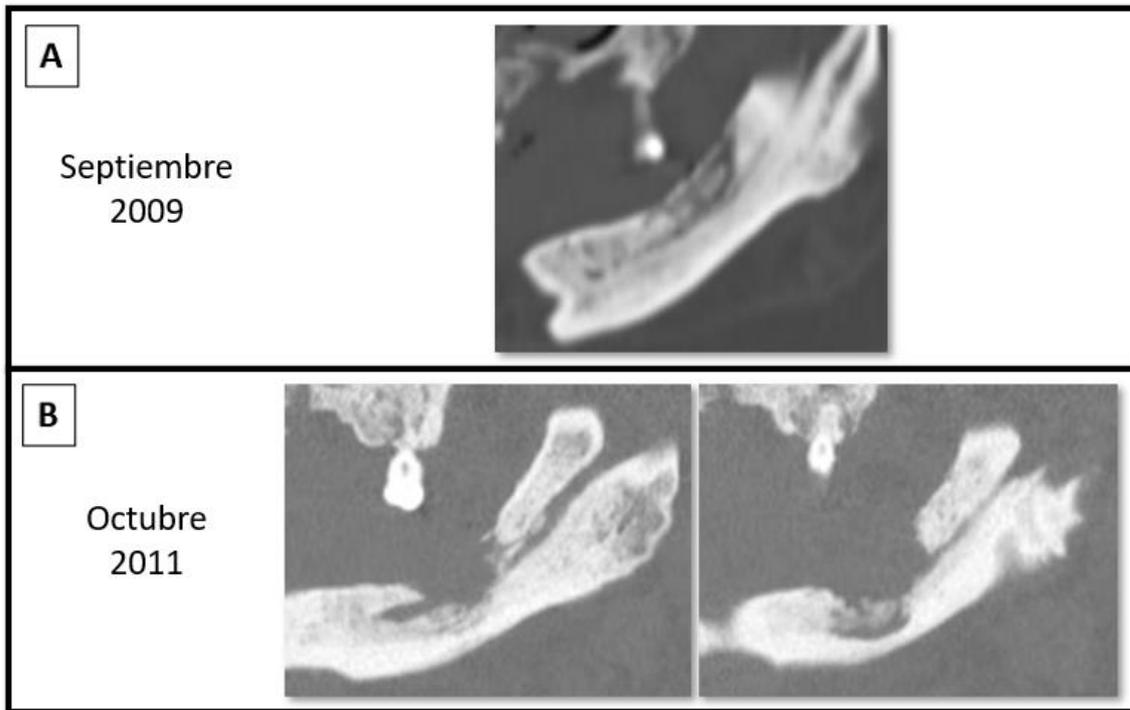


Figura 14. Ejemplo de progresión de MRONJ en paciente de 67 años con cáncer de próstata y tratamiento con Zolendronato. Al diagnóstico presentaba exposición ósea asintomática en tercer cuadrante (estadio I), manejado con tratamiento conservador y eliminación espontánea de secuestro a los 11 meses del diagnóstico. A: TC al diagnóstico, esclerosis difusa mandibular con imagen mixta en sector de la exposición y secuestro incipiente. B: TC a los 2 años del diagnóstico. Progresión evidente con extensa pérdida de hueso, afectación del nervio dentario y secuestro que afecta hasta la basal mandibular (estadio III)

Con el objetivo de dar respuesta a esta situación, y ante la creciente evidencia acerca de las altas tasas de curación con tratamiento quirúrgico temprano, se diseñó el primer estudio en MRONJ que se puso en marcha en el año 2018 (**nº de expediente CEI-IB: IB3659/18; código de protocolo: CI-202-17**). Consistía en un ensayo clínico aleatorizado que comparaba los resultados en dos grupos de pacientes con MRONJ en estadios I y II sometidos a tratamiento conservador estándar (grupo 1) o a tratamiento quirúrgico siguiendo un protocolo sistematizado de cirugía resectiva ultrasónica (grupo 2). Este estudio incluía también la determinación de biomarcadores salivales en conjunto con el grupo Terapia Celular e Ingeniería Tisular (TERCIT) del Institut d'Investigació Sanitària Illes Balears (IdISBa).

Sin embargo, las medidas de prevención en la población de alto riesgo seguían siendo deficientes y los pacientes continuaban llegando sintomáticos y con lesiones avanzadas. En consecuencia, se diseñó un segundo estudio en MRONJ que consistía en la realización de exodoncias en pacientes oncológicos de alto riesgo siguiendo un protocolo específico de cirugía oral que incluía alveolectomía y un cierre hermético en dos planos, así como la determinación de biomarcadores salivales, también junto al grupo TERCIT del IdISBa (**nº de expediente CEI-IB: IB-3877/19 PI; código de protocolo: CI-301-19**). En el marco de este segundo estudio se desarrolló un protocolo exhaustivo

de cribado de salud bucodental, y se consiguieron optimizar las vías de derivación con la colaboración plena de los servicios de hematología y oncología médica.

Un análisis preliminar con los primeros 29 pacientes oncológicos valorados para elegibilidad arrojó los siguientes resultados:

- Una prevalencia global de enfermedad bucodental no tratada del **79,31%**
- Una **prevalencia de MRONJ clínica**, es decir en Estadio \geq I, no diagnosticada del **20%**.
- En las biopsias de hueso alveolar se confirmó la presencia de **MRONJ subyacente (Estadio 0) en el 80% de las piezas exodonciadas.**
- **La prevalencia global de MRONJ (Estadios 0-III) fue del 34,48%**

Este estudio permitió diagnosticar pacientes con MRONJ ya establecida y confirmar, mediante biopsia, pacientes en estadio 0 (sin exposición). Algunos de éstos, desarrollaron exposición ósea tras la extracción y, junto a los pacientes detectados con enfermedad establecida, pudieron ser diagnosticados de forma temprana e incluidos en el protocolo CI-202-17.

La puesta en marcha de estos dos estudios permitió centralizar la atención de todos los nuevos casos de MRONJ en una consulta específica a cargo del autor de esta Tesis, disminuyendo la variabilidad interprofesional y homogeneizando criterios de diagnóstico y tratamiento.

Esta Tesis Doctoral representa la culminación de un trabajo de 5 años de investigación y asistencia a pacientes enfermos o con riesgo de MRONJ, entre los que se incluyen dos proyectos de investigación diseñados y conducidos por el autor de esta Tesis como Investigador Principal. Permitirá comparar de manera objetiva los resultados obtenidos en el mismo hospital antes y después la puesta en marcha de estos estudios, en el marco de una nueva concepción de la enfermedad, y a través del diseño e implementación de un protocolo temprano de cirugía resectiva ultrasónica.

OBJETIVOS

OBJETIVOS

OBJETIVOS PRINCIPALES

1. Comparar la eficacia del tratamiento quirúrgico *versus* el tratamiento conservador dentro de dos periodos consecutivos de tiempo:
 - i. De 2010 a 2017 (*cohorte A*) y
 - ii. De 2018 a 2021 (*Cohorte B*).
2. Contrastar los resultados obtenidos siguiendo las recomendaciones del antiguo paradigma (*cohorte A*) con los obtenidos tras la implementación de un nuevo protocolo de cirugía resectiva ultrasónica (*cohorte B*).
3. Comparar la eficacia del nuevo protocolo de cirugía resectiva ultrasónica respecto de la cirugía conservadora (secuestrectomía y legrado).

OBJETIVOS SECUNDARIOS

1. Determinar y comparar entre sí las características demográficas de la población, así como el tipo de presentación de las lesiones de MRONJ en cada cohorte.
2. Determinar la eficacia de cada tipo de intervención quirúrgica para alcanzar la curación (éxito terapéutico).
3. Determinar el tiempo transcurrido hasta la resolución completa (curación).
4. Determinar el tiempo total de persistencia de las lesiones.
5. Determinar si existe relación entre el tipo de cirugía y el número de intervenciones quirúrgicas precisadas.
6. Determinar la tasa de complicaciones postoperatorias.
7. Determinar si existe concordancia entre resultado clínico y radiológico
8. Determinar el porcentaje de pacientes sometidos a tratamiento conservador que precisaron cirugía de rescate por progresión de enfermedad.
9. Determinar variables asociadas con una mayor probabilidad de curación.
10. Determinar las variables asociadas a un mayor riesgo de progresión y recurrencia.

MATERIAL Y MÉTODOS

MATERIAL Y MÉTODOS

1. TIPO DE ESTUDIO

Se trata de un **estudio ambispectivo, unicéntrico**, donde se compararon dos cohortes de pacientes con diagnóstico de MRONJ tratados en el servicio de cirugía maxilofacial del Hospital Universitario Son Espases, consecutivas en el tiempo, y en las que contrastan dos formas distintas de concebir la enfermedad. (Figura 15)

1. Cohorte A: compuesta por los pacientes tratados entre el 01-01-2010 y el 31-12-17 siguiendo las recomendaciones de la AAOMS (2014) y la SECOMCYC (2009), y son reflejo del antiguo paradigma. ^(19, 53) Estos pacientes se analizaron de forma **retrospectiva** desde la base de datos del Hospital Universitario Son Espases.

2. Cohorte B: compuesta por los pacientes tratados entre el 01-01-2018 y el 31-05-2021, incluidos y/o valorados en el marco del protocolo CI-202-17 por lo que el seguimiento y análisis de esta cohorte se realizó de forma **prospectiva**.

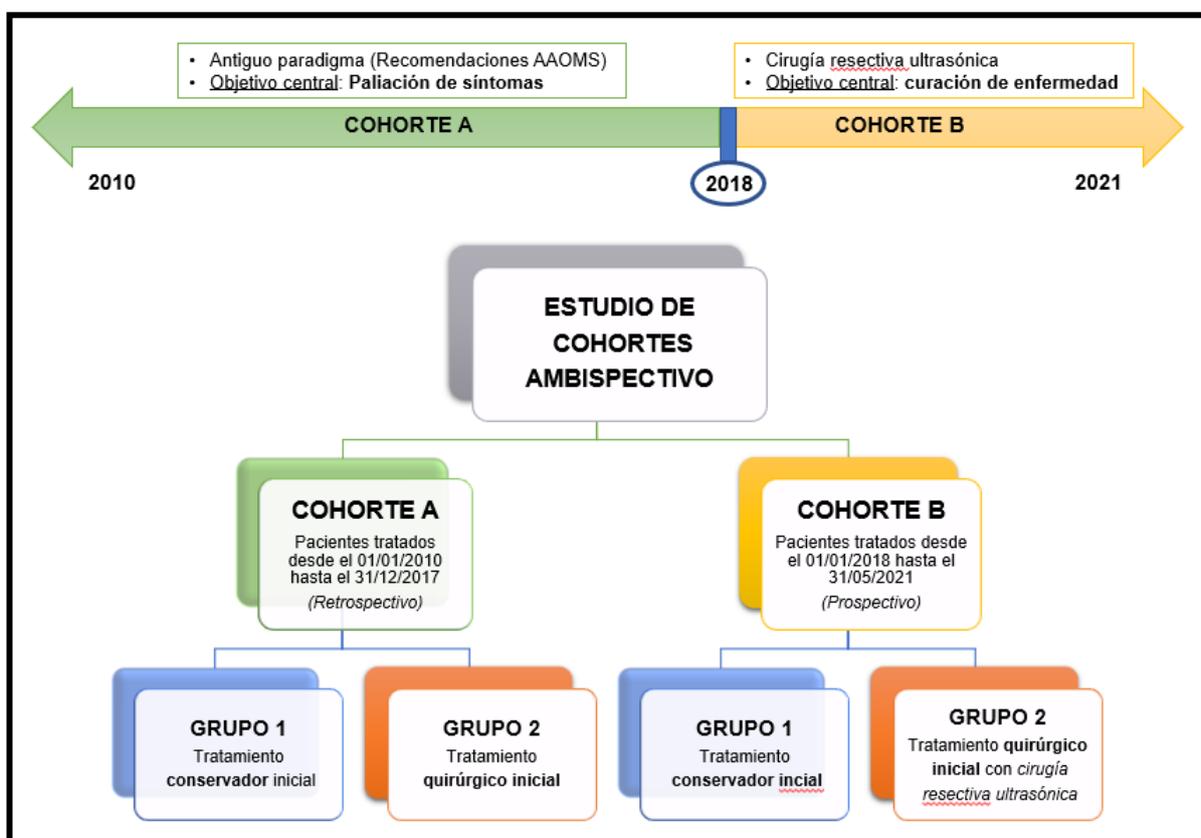


Figura 15. Diagrama ejemplificando el diseño del estudio

2. ELEGIBILIDAD

1. Cohorte A

Criterios de inclusión:

- Pacientes con diagnóstico codificado de MRONJ en la base de datos del Hospital Son Espases, según los criterios diagnósticos de la AAOMS, en el periodo entre el 01-01-2010 y el 31-12-17.

Criterio de exclusión:

- Pacientes con codificación diagnóstica errónea (por ejemplo: osteonecrosis secundaria a radioterapia o no asociada a medicamentos).
- Pacientes con seguimiento menor a 3 meses.

2. Cohorte B (protocolo CI-202-17)

Criterios de inclusión:

- Pacientes diagnosticados de MRONJ estadios I y II a partir del 01-01-2018 según los criterios de la AAOMS (incluidos en el protocolo CI-202-17).
- Pacientes diagnosticados de MRONJ valorados para elegibilidad en el marco del protocolo CI-202-17, pero que no pudieron ser incluidos en aquel por presentarse en Estadio III al diagnóstico.

Criterios de exclusión:

- Pacientes con diagnóstico de MRONJ previo al 01-01-2018.
- Coexistencia de cualquier condición médica o social que impida la adecuada adherencia al tratamiento o las visitas de seguimiento (pacientes dependientes sin apoyo socio-familiar adecuado, drogadicción, enfermedad psiquiátrica grave, expectativa de vida menor a 3 meses).

3. VARIABLES

Variables principales

- Estadio MRONJ (1. Estadio I; 2. Estadio II; 3. Estadio III).
- Resultado clínico tras el tratamiento:
 - **Curación o resolución completa:** definida como completa cobertura mucosa en ausencia de síntomas. Sólo este resultado será considerado éxito terapéutico.
 - **Persistencia de enfermedad:** enfermedad estable, sin progresión.
 - **Progresión/up-staging:** empeoramiento clínico, reagudizaciones frecuentes.

- Tipo de tratamiento inicial (**Grupo 1:** Tratamiento conservador inicial; **Grupo 2:** Tratamiento quirúrgico inicial)

Únicamente el resultado CURACIÓN (SI/NO) será considerado éxito terapéutico.

Variables secundarias

- Variables demográficas: sexo, edad, diabetes, tratamiento concomitante con glucocorticoides, enfermedad de base para el tratamiento antirresortivo, duración del tratamiento.
- Forma de presentación de MRONJ: factor desencadenante, localización, patrón de presentación clínica y radiológica de las lesiones, número de lesiones.
- Asociadas al tipo de tratamiento: necesidad de cirugía de rescate, número total de intervenciones quirúrgicas, tiempo transcurrido hasta la curación, complicaciones postoperatorias, reagudizaciones infecciosas, recurrencia tras resolución completa, tiempo total con enfermedad clínicamente activa.
- Resultado radiológico: *resolución completa* (osificación completa en ausencia de secuestros); *persistencia* (persistencia de áreas radiolúcidas o secuestros); *progresión* (extensión a áreas circundantes o up-staging).
- Correlación clínico radiológica
- Tipo de tratamiento quirúrgico (1. Legrado/secuestrectomía; 2. Legrado/secuestrectomía + Plasma Rico en Plaquetas; 3. Cirugía resectiva según protocolo)
- Tiempo total de seguimiento.

Únicamente el resultado CURACIÓN (SI/NO) fue considerado éxito terapéutico.

4. PLAN DE TRABAJO

4.1. Cohorte A

La lista de pacientes con diagnóstico codificado de “*osteonecrosis por medicamentos mandibular o maxilar*” desde el 01-01-2010 al 31-12-2017 se solicitó al Servicio de Documentación Clínica del Hospital Universitario Son Espases.

El autor de esta Tesis se encargó de revisar cada una de las historias clínicas de la lista, incluir los pacientes que cumplieren con los criterios de elegibilidad, eliminando duplicados y diagnósticos o localizaciones erróneas, y recopilando cada una de las variables en la base de datos.

Los pacientes tratados inicialmente de forma conservadora fueron incluidos en el grupo 1, y aquellos tratados de forma quirúrgica fueron incluidos en el grupo 2.

4.2. Cohorte B

Esta cohorte incluye tanto aquellos pacientes incluidos en la base de datos del protocolo CI-202-17, como aquellos valorados para elegibilidad en el marco del estudio pero que no pudieron ser incluidos en el mismo por tratarse de estadios III. Es importante destacar que TODOS los pacientes diagnosticados de MRONJ a partir de la puesta en marcha del estudio en enero de 2018, fueron valorados por el autor de esta Tesis en la consulta centralizada de MRONJ, y posteriormente supervisados por el Dr. Pablo Espinosa (Tutor de Residentes) y el Dr. Víctor Lasa Menéndez (jefe de Servicio de Cirugía Maxilofacial).

A lo largo del desarrollo del estudio, el protocolo CI-202-17 sufrió algunas modificaciones respecto del original que fueron comunicadas en tiempo y forma al Comité de Ética e Investigación de las Islas Baleares (CEI-IB) en los informes de seguimiento correspondientes.

Las principales modificaciones al protocolo fueron las siguientes:

1. Previo a la inclusión del primer paciente, se unificó la estrategia de tratamiento quirúrgico a un protocolo de cirugía resectiva ultrasónica realizado siempre por el mismo equipo quirúrgico, de manera que todos los pacientes fueron operados de la misma manera eliminando la variabilidad interprofesional.
2. Inicialmente el estudio fue concebido como un Ensayo Clínico Controlado y Aleatorizado. Sin embargo, tras advertir una tendencia muy clara a favor del tratamiento quirúrgico, se realizó un análisis preliminar de los primeros 11 pacientes incluidos, encontrándose diferencias estadísticamente significativas en términos de curación. Ante esta situación, se decidió eliminar la aleatorización permitiendo que el paciente elija el tipo de tratamiento de elección y transformando el protocolo en un estudio cuasiexperimental.

4.2.1. Tipo de estudio

Se trata de un estudio cuasiexperimental puesto que, según lo explicado en el apartado anterior, no se aleatorizaron los pacientes y se les permitió elegir el tipo de tratamiento a seguir.

4.2.2. Grupos e intervención

- GRUPO 1 (Control): Tratamiento conservador estándar
 - Suspensión del uso de prótesis o dispositivos intraorales.
 - Pautas de higiene oral.
 - Antibióticos tópicos: colutorios de clorhexidina al 0,12% después de cada comida y gel de clorhexidina sobre el hueso o fístula expuesta.

- Antibióticos sistémicos: en los casos de infección aguda activa con amoxicilina / ácido clavulánico 875/125 mg cada 8 horas durante 2 semanas. Las personas alérgicas a la penicilina recibieron clindamicina 300 mg cada 8 horas durante 2 semanas o levofloxacina 500 mg / día durante 2 semanas. El tratamiento con ATB sistémico pudo prolongarse indefinidamente hasta controlar la infección y los síntomas.

- GRUPO 2 (Intervención): Tratamiento quirúrgico

Estos pacientes recibieron las mismas pautas de tratamiento conservador asociado a tratamiento quirúrgico desde el inicio con un protocolo sistematizado de cirugía resectiva ultrasónica consistente en:

 - Cirugía bajo anestesia general.
 - Elevación de amplios colgajos mucoperiosticos, con exposición completa de la zona afectada y circundante (*Figura 16-B*).
 - Resección de todo el hueso necrótico con margen de 2 mm en la zona de transición utilizando dispositivo ultrasónico, y exodoncia de las piezas incluidas en la zona enferma (*Figuras 16-C y 16-D*).
 - Cierre en dos planos, hermético y sin tensión (*Figura 16 E y F*). En algunos casos puede ser necesario realizar periostiotomías (incisiones de descarga en el periostio) y/o colgajos de avance mucoso para asegurar un cierre sin tensión.
 - Retirada de puntos a las 2 semanas de la intervención.
 - Tratamiento con ATB sistémicos siguiendo el protocolo antes mencionado desde 48 horas antes de la intervención hasta la retirada de los puntos.

En los casos con lesiones en maxilar superior con comunicación orosinusal previa o tras la resección, al cierre mucoso en dos planos se asoció un colgajo de bola de Bichat para asegurar el cierre de la comunicación (*Figura 17*).

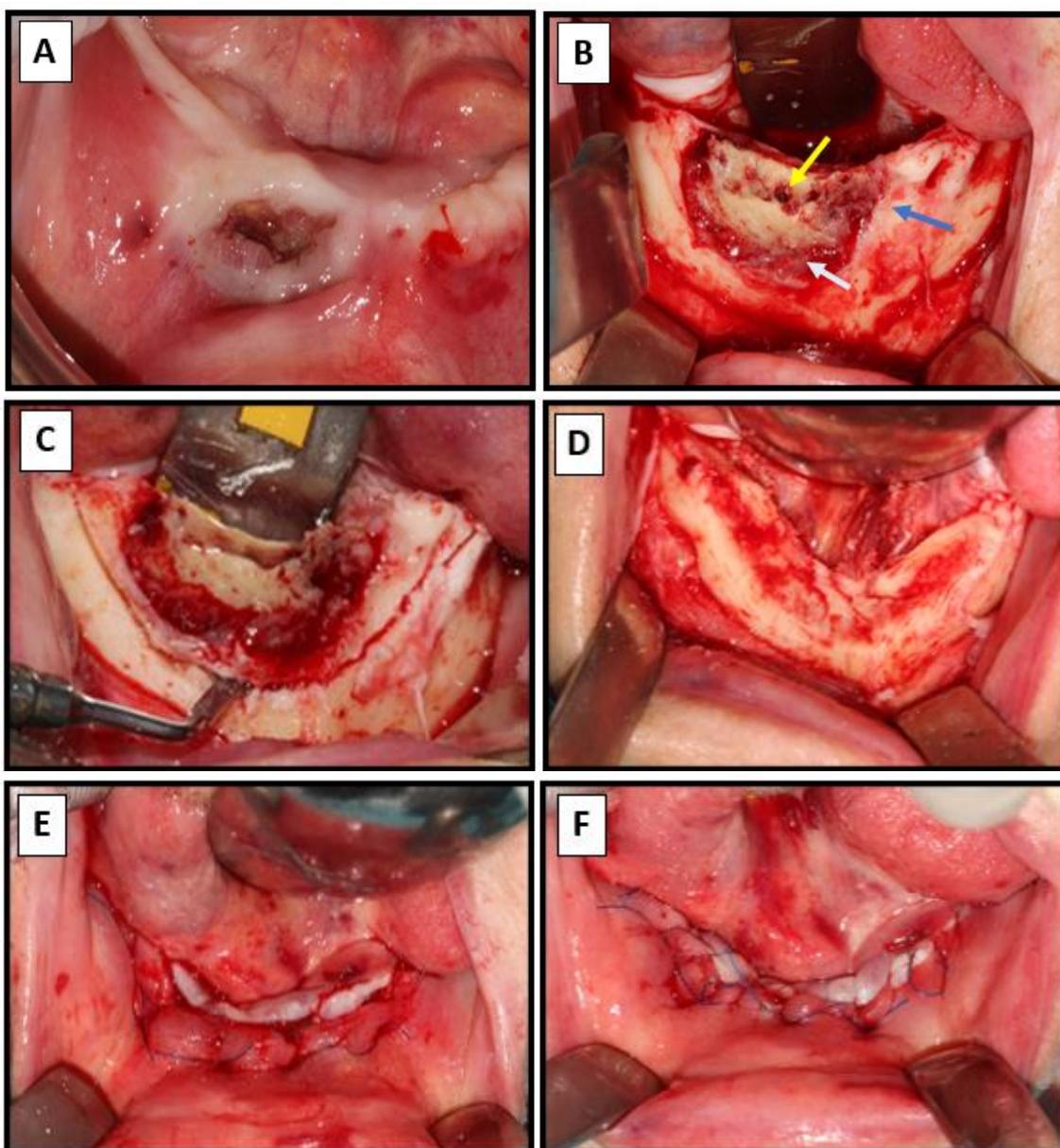


Figura 16. Protocolo de cirugía resectiva ultrasónica, paso a paso. A: MRONJ estadio II en sínfisis mandibular. B: La elevación de colgajos mucoperiosticos amplios permite una buena exposición y diagnóstico del área afecta. Puede apreciarse un sector central de hueso amarillento necrótico correspondiente a un sequestro (flecha amarilla), rodeado de tejido de granulación inflamatorio (flecha gris), y por fuera la zona de transición entre hueso necrótico y sano que solo puede diferenciarse al microscopio (flecha azul). C: Demarcación del margen de hueso a resear y resección con dispositivo ultrasónico. D: Lecho óseo tras la remoción del hueso necrótico, dejando hueso macroscópicamente vital (blanco nacarado y sangrante). E: Primer plano de sutura colchoneros profundos. F: Segundo plano de sutura continua asegurando un cierre hermético y sin tensión.

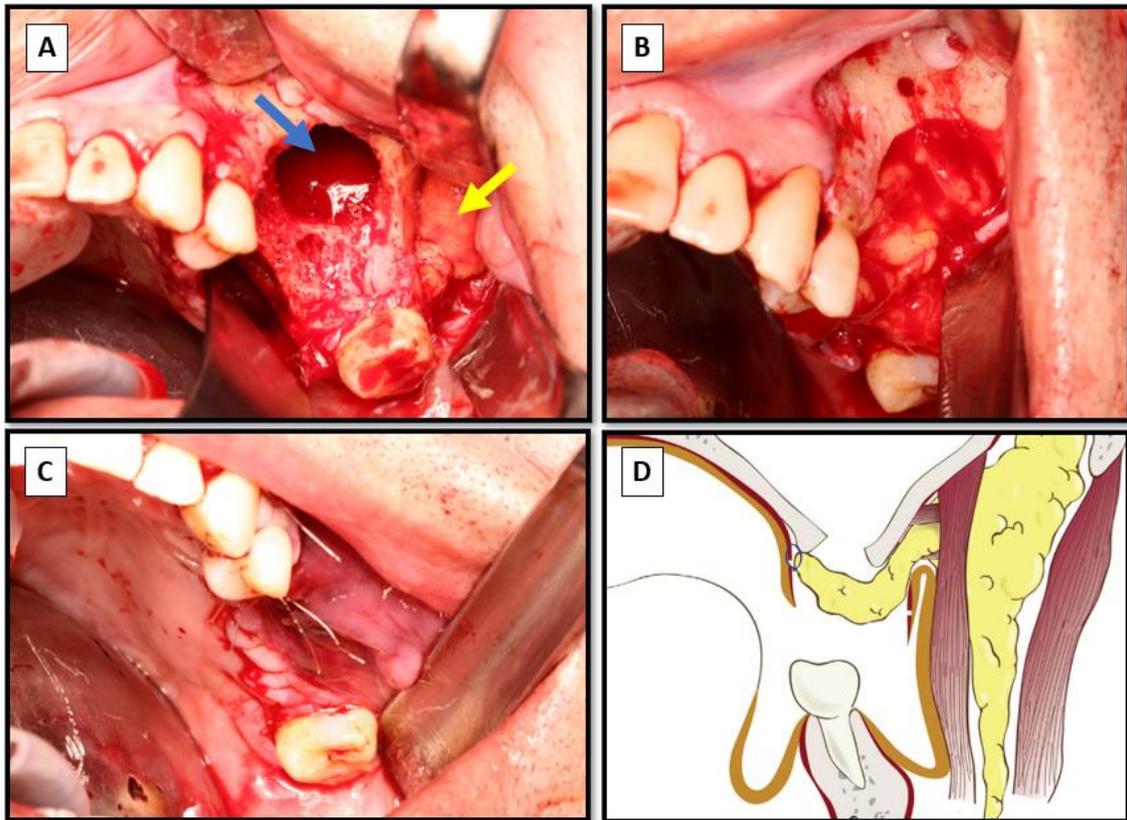


Figura 17. Imágenes intraoperatorias de paciente con MRONJ maxilar en 2do cuadrante (estadio III) y reconstrucción con colgajo de bola de Bichat. A: Tras la resección se aprecia gran comunicación orosinusal (flecha azul) que precisa reconstrucción con Bola de Bichat (flecha amarilla). B: Bola de Bichat suturada en posición obturando la comunicación. C: Cierre mucoperióstico en dos planos sin tensión según protocolo. D: Dibujo esquemático de la utilización del colgajo de bola de Bichat para el cierre de la comunicación orosinusal (de Ristow, et. al. 2018)⁵⁹

- Consideraciones técnicas del tratamiento quirúrgico

En nuestra experiencia la extensión real de la osteonecrosis sólo puede determinarse tras la elevación de los colgajos mucoperiósticos (Figura 16-B). Desde el límite macroscópico de la lesión, la resección se inicia a unos 2 milímetros con el fin de incluir la zona de transición y se procede en profundidad. En la mayoría de los casos, no es posible reseca todo el hueso en una pieza con márgenes, sino que se realiza una primera resección. En caso de observarse persistencia macroscópica de áreas necróticas se reseca una nueva “lonja” de hueso en esa zona.

En efecto, la metodología es similar a una cirugía de Mohs con la diferencia que no se realiza estudio histopatológico de las retomas por tratarse de una enfermedad benigna. En este sentido, resulta especialmente útil la variedad de insertos (terminales) disponibles para el piezoeléctrico ya que permite una mayor precisión e incluso posee terminales que permiten realizar el pulido o raspado del hueso en las zonas de riesgo o donde sea necesario.

4.2.3. Estudio de los pacientes y visitas sucesivas.

Desde la puesta en marcha del estudio CI-202-17, y en consecuencia todos los pacientes de esta cohorte, fueron estudiados con Ortopantomografía y TC o CB-CT desde el momento del diagnóstico.

Las visitas sucesivas se realizaron de la siguiente forma:

- A las 2 semanas de la visita de inclusión o del diagnóstico.
- Mensual durante los primeros 6 meses
- A partir del sexto mes, cada 3 meses
- A partir del año cada 6 meses.

En cada visita, se registró la presencia de síntomas, el estado de la mucosa y el estadio de MRONJ. En caso de encontrarse resolución clínica completa (curación) se consignó el tiempo transcurrido desde el inicio del tratamiento (desde la cirugía en el caso de los pacientes del grupo 2).

A los pacientes del GRUPO 1 que evolucionaron con progresión de enfermedad, reagudizaciones frecuentes o empeoramiento franco de los síntomas se les ofreció tratamiento quirúrgico de rescate.

A los pacientes del GRUPO 2 que evolucionaron con enfermedad persistente o recurrencia tras la intervención se les ofreció una nueva intervención.

El seguimiento radiológico se realizó con ortopantomografía y TC/CB-TC de rutina al tercer mes. No obstante, todos los pacientes con empeoramiento clínico o progresión fueron estudiados con un nuevo TC o CB-CT independientemente del tiempo de seguimiento.

Los pacientes con curación mucosa y asintomáticos estables en el tiempo fueron dados de **alta a los 18 meses de seguimiento.**

5. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizó un análisis descriptivo de todas las variables para definir las características del grupo en estudio con frecuencias y porcentajes para las variables cualitativas, y la mediana y el rango intercuartílico para las variables cuantitativas. Se usaron pruebas y gráficos de normalidad para determinar si las variables numéricas seguían o no una distribución normal. Las variables con distribución normal se expresaron mediante la media y la desviación típica y las no normales se expresaron con la mediana y el rango intercuartílico.

Las diferencias entre grupos se analizaron mediante la prueba U de Mann-Whitney para las variables cuantitativas y el test chi-cuadrado o prueba exacta de Fisher para las variables cualitativas. Para evaluar el efecto de los distintos factores sobre una curación definitiva o no, se ejecutó un análisis de regresión logística binaria simple y multivariante

para comparar el efecto de las distintas variables de forma individual o cruda frente a su efecto ajustado por el resto de variables. Se aplicó un análisis de curvas de supervivencia mediante el método Kaplan-Meier para valorar el tiempo de duración de la enfermedad y el tiempo hasta la curación, y se contrastaron las diferencias entre las curvas de supervivencia mediante el test log-rank.

Se consideró como indicador de una diferencia significativa un valor de $p < 0,05$. El análisis estadístico ha sido realizado por la Plataforma de Soporte Metodológico y Estadístico del IdISBa. El software estadístico empleado para analizar los datos fue el IBM- SPSS v.26.

6. CONSIDERACIONES ÉTICAS

El estudio se realizó de acuerdo a las normas de la Buena Práctica Clínica y Guías de la Conferencia Internacional de Armonización [ICH].

Todos los datos fueron tratados manteniéndose la confidencialidad de acuerdo con la legislación vigente sobre la protección de los datos de carácter personal.

No se solicitó el consentimiento informado de los pacientes incluidos en la cohorte A ya que se trató de un análisis retrospectivo. No obstante, la confidencialidad de los mismos se aseguró a través de la codificación de todas las historias clínicas revisadas y de la base de datos.

Todos los pacientes de la Cohorte B firmaron el consentimiento informado para ser incluidos en el protocolo CI-202-17 o en este estudio, y los mismos fueron codificados en la base de datos para asegurar la confidencialidad.

Tanto el protocolo CI-202-17, como el plan de esta Tesis (protocolo CI-498-21) fueron autorizados por la Comisión de Investigación del IdISBa y por el Comité de Ética e Investigación de las Islas Baleares (CEI-IB).

- Protocolo CI-202-17: nº de expediente CEI IB3659/18 PI
- Protocolo CI-498-21: nº de expediente CEI IB 4480/21 PI

RESULTADOS

RESULTADOS

1. DESCRIPCIÓN DE LA MUESTRA

La búsqueda realizada por Servicio de Documentación Clínica del Hospital Universitario Son Espases entre el 01-01-2010 y el 31-12-2017 arrojó un total de 42 historias clínicas. De éstos fueron descartadas 10 historias clínicas repetidas y 7 diagnósticos erróneos correspondientes a osteorradionecrosis (osteonecrosis secundaria a radioterapia), dejando un total de 25 pacientes y 28 lesiones que integraron la cohorte A. El grupo 1 estuvo conformado por 19 lesiones y el grupo 2 por 9 lesiones.

La cohorte B estuvo integrada por 19 pacientes y 21 lesiones, 17 incluidos en el protocolo CI-202-17 y 2 pacientes valorados en el marco del estudio que no pudieron ser incluidos por estar en estadio III en el momento del diagnóstico (*Figura 18*). En esta cohorte, 8 lesiones conformaron el grupo 1 y 13 lesiones el grupo 2.

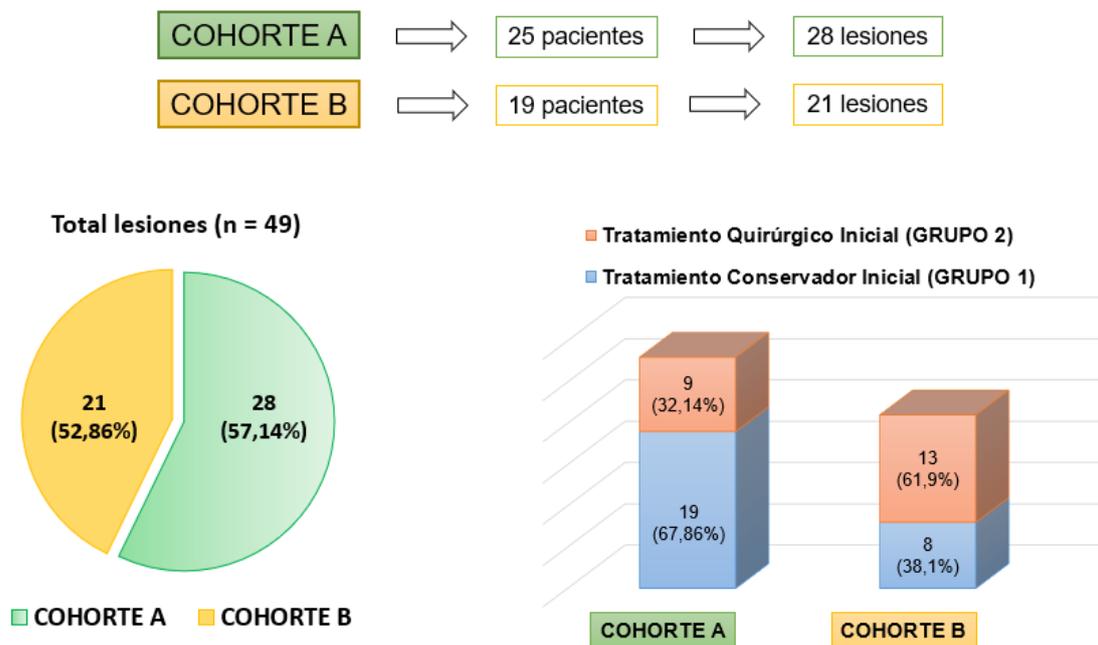


Figura 18. Distribución de pacientes y grupos en cada cohorte

2. DISTRIBUCIÓN DE VARIABLES

Una gran proporción de los pacientes de la cohorte A, tanto del grupo 1 como del grupo 2, recibieron múltiples sesiones de cámara hiperbárica como tratamiento adyuvante a diferencia de la Cohorte B, donde ningún paciente fue tratado con cámara hiperbárica. Con excepción de la cámara hiperbárica, las medidas de tratamiento

conservador realizado en la cohorte A fueron idénticas a las realizadas en la cohorte B (antibióticos locales y sistémicos, manejo del dolor y secuestrectomía no quirúrgica).

En la cohorte A se llevaron a cabo un total de 36 intervenciones quirúrgicas en 28 lesiones. Dos pacientes con estadios III fueron sometidos a mandibulectomía segmentaria, uno fue reconstruido con colgajo regional (pectoral mayor) y otro con un colgajo libre microvascularizado de peroné. Exceptuando estas dos intervenciones, el 93,5% (34/36) correspondieron a cirugía conservadora, 29 (80,55%) legrados convencionales y 5 (13,89%) legrados + PRP, y de éstos sólo se realizó un cierre en dos planos en 3 de los 34 legrados (8,8%).

En la cohorte B, se llevaron a cabo un total de 19 intervenciones quirúrgicas, el 100% correspondiente al protocolo descrito de cirugía resectiva ultrasónica con el cierre en dos planos. (Figura 19).

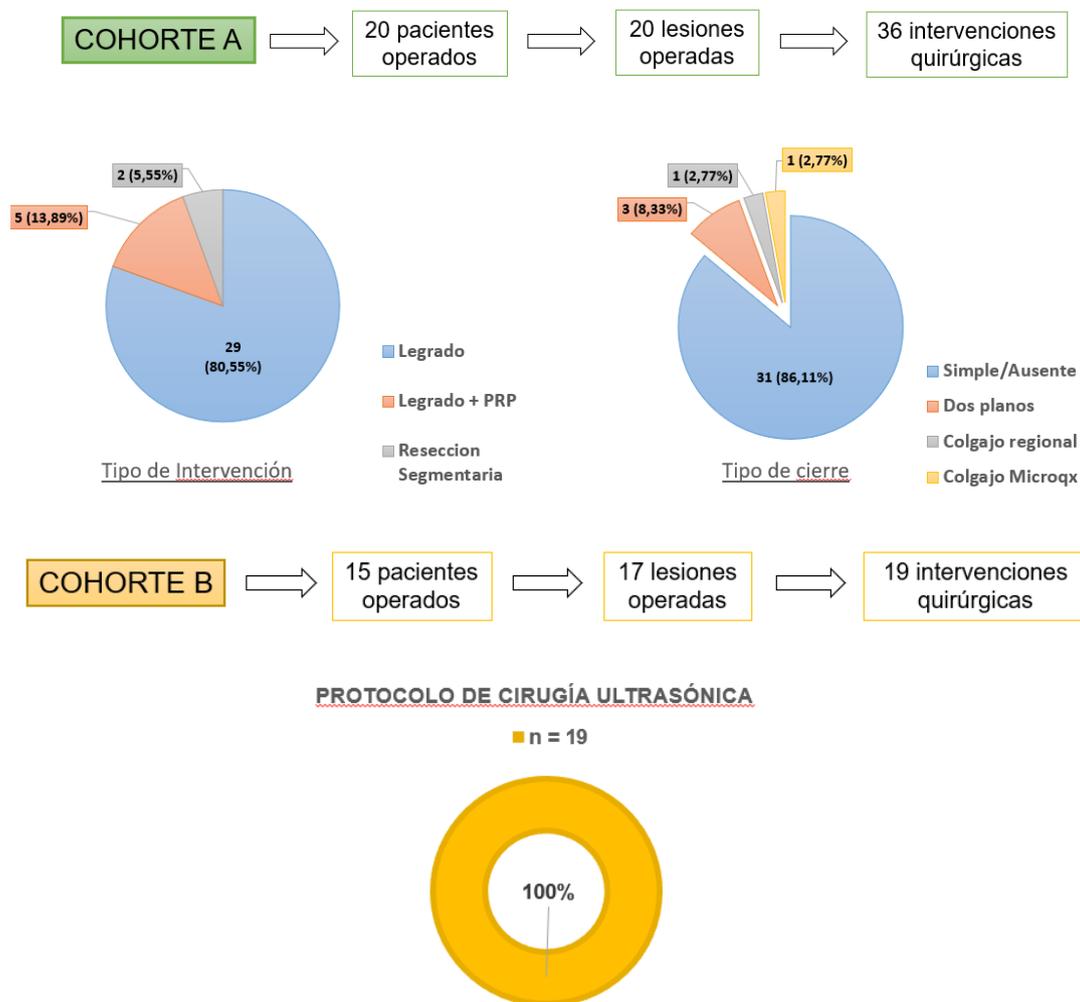


Figura 19. Distribución de procedimientos quirúrgicos en cada cohorte.

- El **93,5%** de las cirugías realizadas en la cohorte A fueron **legrados**.
- El **100%** de las cirugías de la cohorte B correspondieron al **protocolo de cirugía resectiva ultrasónica**.

La distribución de las variables demográficas de los pacientes de ambas cohortes se resume en la *Tabla 6*. Sólo se encontraron diferencias significativas entre ambas cohortes en el **tipo de tratamiento antirresortivo** que recibió la población oncológica, y en la duración del tratamiento antirresortivo que recibieron los pacientes con osteoporosis. El Zolendronato en altas dosis fue más ampliamente utilizado en la Cohorte A (cohorta A = 68%, cohorte B = 36,8%; $p = 0,040$) mientras que el Denosumab en altas dosis en monoterapia fue utilizado únicamente en la cohorte B (Cohorte A= 0,0%; Cohorte B = 31,6%; $p = 0,004$). En ambas cohortes la **duración del tratamiento antirresortivo** fue significativamente mayor en los pacientes con osteoporosis respecto de la población oncológica (Cohorte A: $p=0,006$; Cohorte B: $p=0,002$). Sin embargo, comparando ambas cohortes, sólo fue significativa esta la diferencia en los pacientes con osteoporosis (Cohorte A = 45 (40,0-67,0); Cohorte B= 84,0 (61,5-93,0); $p = 0,037$)).

Tabla 6. Distribución de variables demográficas. IV:Intravenoso. AD:Altas dosis. BD:bajas dosis.

	COHORTE A		COHORTE B		p
	N total = 25		N total = 19		
	N	%	N	%	
Sexo					
Masculino	12	52,0%	6	31,6%	0,176
Femenino	13	48,0%	13	68,4%	
Tratamiento Antirresortivo					
Zolendronato IV	17	68,0%	7	36,8%	0,040
Denosumab AD	0	0,0%	6	31,6%	0,004
Bifosfonatos orales	5	20,0%	4	21,1%	0,610
Denosumab BD	0	0,0%	1	5,3%	0,432
Mixto (Ambos)	3	12,0%	1	5,3%	0,415
Enfermedad de Base					
Mieloma múltiple	8	32,0%	6	31,6%	0,976
Cáncer de mama	6	24,0%	6	31,6%	0,576
Cáncer de Próstata	4	16,0%	3	15,8%	0,657
Osteoporosis	7	28,0%	4	21,1%	0,434
Suspensión del tratamiento					
SI	2	8,0%	0	0,0%	0,317
NO	23	82,0%	19	100,0%	
Diabetes					
SI	9	36,0%	2	10,5%	0,087
NO	16	64,0%	17	89,5%	
	Mediana (RIC)		Mediana (RIC)		
Edad	73,0 (64,0 - 80,0)		71,0 (64,0 - 77,0)		0,434
Duración de tratamiento antirresortivo	39,0 (21,0 - 57,0)		19,0 (18,0 - 14,0)		0,164
- Oncológicos	N = 11 24,0 (12,0 - 34,0)		N = 17 15,0 (13,5 - 18,0)		0,170
- Osteoporosis	N = 7 48 (40,0 - 67,0)		N = 4 84,0 (61,5-93,0)		0,037

Las características clínicas y radiológicas de las lesiones se resumen en la *Tabla 7*.

Respecto a las características de las lesiones, la exodoncia fue el factor desencadenante más frecuente en ambas cohortes. La localización más frecuente fue la mandíbula en el 85,7% de la cohorte A y el 76,2% de la cohorte B. El porcentaje de estadios avanzados tanto clínico como radiológico fue mayor en la cohorte A, aunque sin diferencias significativas.

Tabla 7. Distribución de variables asociadas a las lesiones.

	COHORTE A		COHORTE B		p
	N total= 28		N total= 21		
	N	%	N	%	
Factor Desencadenante					
Exodoncia	14	50,0%	8	38,1%	NA
Prótesis	7	25,0%	5	23,8%	
Exostosis	1	3,6%	2	9,5%	
Foco dental	1	3,6%	4	19,0%	
Peri implantitis	1	3,6%	2	9,5%	
Desconocido	4	14,3%	0	0,0%	
Localización					
Maxilar	4	14,3%	5	23,8%	0,470
Mandíbula	24	85,7%	16	76,2%	
Estadio MRONJ al diagnóstico					
I	5	17,9%	6	28,6%	0,494
II	15	53,6%	13	61,9%	0,560
III	8	28,6%	2	9,5%	0,155
Patrón clínico inicial					
Exposición	20	71,4%	14	66,7%	0,720
Fístula intraoral	4	14,3%	7	33,3%	0,169
Intraoral + fístula extraoral	4	14,3%	0	0,0%	0,125
Extensión radiológica					
Localizada (1 cuadrante)	9	32,1%	10	47,6%	0,271
Extensa (2 o más cuadrantes)	19	67,9%	11	52,4%	
Patrón radiológico inicial					
Esclerosis	3	10,7%	7	33,3%	NA
Falta de osificación u osteólisis	0	0,0%	1	4,8%	
Mixto	10	35,7%	10	47,6%	
Secuestro	15	53,6%	3	14,3%	

3. RESULTADOS DE LA ESTRATEGIA DE TRATAMIENTO INICIAL

“CIRUGÍA VERSUS MANEJO CONSERVADOR”

En la *Tabla 8* se resumen los resultados obtenidos tras el tratamiento inicial en cada cohorte.

El 67,9% de los pacientes de la cohorte A fueron tratados inicialmente de forma conservadora, mientras que el 61,9% de los pacientes de la cohorte B fueron tratados de forma quirúrgica con el protocolo de cirugía resectiva (**p= 0,038**)

Tabla 8. Resultados tras el tratamiento inicial en cada cohorte.

	COHORTE A		COHORTE B		p
	N	%	N	%	
Tratamiento inicial	N = 28		N = 21		0,038
Grupo 1 (conservador)	19	67,9%	8	38,1%	
Grupo 2 (quirúrgico)	9	32,1%	13	61,9%	
Resultado clínico tras TRATAMIENTO INICIAL	N = 28		N = 21		0,009
Curación	4	14,3%	11	52,4%	
Persistencia	7	25,0%	5	23,8%	
Progresión o up-staging	17	60,7%	5	23,8%	
Resultado radiológico tras TRATAMIENTO INICIAL	N = 28		N = 21		0,000
<u>Resolución completa</u> : osificación completa en ausencia de secuestros	1	3,6%	11	52,4%	
<u>Persistencia</u> : persistencia de áreas radiolúcidas o secuestros	13	46,4%	5	23,8%	
<u>Progresión</u> : extensión a áreas circundantes o up-staging	14	50,0%	5	23,8%	
Concordancia clínico-radiológica tras el TRATAMIENTO INICIAL	N = 28		N = 21		0,031
SI	22	78,6%	21	100,0%	
NO	6	21,4%	0	0,0%	
Necesidad de RESCATE QUIRÚRGICO	N = 28		N = 21		0,036
SI	15	53,6%	5	23,8%	
NO	13	46,4%	16	76,2%	
Resultado clínico tras RESCATE QUIRÚRGICO	N = 15		N = 5		0,038
Curación	6	40,0%	5	100,0%	
Persistencia	9	60,0%	0	0,0%	
Resultado radiológico tras RESCATE QUIRÚRGICO	N = 15		N = 5		0,004
<u>Resolución completa</u> : osificación completa en ausencia de secuestros	3	20%	5	100,0%	
<u>Persistencia</u> : persistencia de áreas radiolúcidas o secuestros	12	80%	0	0,0%	
Concordancia clínico-radiológica tras el RESCATE QUIRÚRGICO	N = 15		N = 5		0,539
SI	12	80,0%	5	100,0%	
NO	3	20%	0	0,0%	
Tratamiento final	N = 28		N = 21		0,443
Conservador	8	28,6%	4	19,0%	
Quirúrgico	20	71,4%	17	81,0	

En la *Cohorte A*, sólo el 14,3% de las lesiones alcanzaron la curación, 25,0% se mantuvieron estables (persistencia) y el 60,7% desarrollaron progresión de enfermedad. En contraste, en la *Cohorte B*, se alcanzó la curación en el 52,4%, 23,8% se mantuvieron

estables y el otro 23,8% desarrolló progresión. Hallazgos similares se obtuvieron en el **resultado radiológico** tras el tratamiento inicial, resultando ambas diferencias significativas entre ambas cohortes.

La **concordancia clínico-radiológica tras el tratamiento inicial** fue significativamente mayor en la cohorte B (cohorte A = 79%; cohorte B = 100%; **p= 0,031**). En la Cohorte A sólo 1/4 (25%) de las lesiones clínicamente curadas presentó resolución radiológica completa, con persistencia radiológica en las otras 3. Así mismo, 3 de las 13 lesiones radiológicamente persistentes presentaron progresión clínica.

Incluyendo ambos grupos, la necesidad de rescate quirúrgico por fallo del tratamiento inicial, fue significativamente mayor en la cohorte A (cohorte A = 56%; cohorte B= 23,8%; **p= 0,036**). En contraste, la **tasa de curación tras el rescate quirúrgico** fue significativamente mayor en la cohorte B (cohorte A = 40%; cohorte B = 100%; **p=0,038**).

La **concordancia clínico-radiológica tras la cirugía de rescate** fue del 80% (12/15) para la Cohorte A y del 100% (5/5) para la Cohorte B ya que, en la Cohorte A, 3/6 pacientes con resolución clínica completa presentaron persistencia radiológica de las lesiones, mientras que en la Cohorte B no hubo ningún caso ($p=0,539$).

A pesar de que un 67,9% de los pacientes de la *Cohorte A* y un 38% de la Cohorte B fueron tratados inicialmente de forma conservadora, el **tratamiento final** acabó siendo quirúrgico en la mayoría de los pacientes de ambas cohortes (cohorte A = 71,4%; cohorte B= 81%; $p=0,443$).

En la *tabla 9* se resumen las variables asociadas a los procedimientos quirúrgicos. El **número de intervenciones por lesión** fue significativamente menor en la cohorte B, habiéndose encontrado en la Cohorte A lesiones que precisaron hasta 4 cirugías (más de una intervención/lesión: cohorte A= 50%, cohorte B= 11,8%; **p=0,013**).

La **tasa de complicaciones postoperatorias** fue significativamente menor en la cohorte B que en la cohorte A (cohorte A=91,7%; cohorte B =15,8%; $p = 0,000$). La dehiscencia postoperatoria fue la complicación más frecuente en ambas cohortes. Sin embargo, la **tasa de dehiscencia postoperatoria** fue significativamente mayor en la cohorte A (cohorte A = 88,9%; cohorte B = 15,8%; **p = 0,000**). Así mismo, la tasa de curación fue significativamente menor para las lesiones que presentaron dehiscencia postoperatoria (Dehiscencia = 14,3%; NO dehiscencia = 95,0%; **p = 0,007**) independientemente de la cohorte.

La **duración del tratamiento conservador hasta la cirugía de rescate** se extendió una mediana de 12,0 meses (RIC 10,0 - 21,0) en la Cohorte A, y de 10,5 meses (RIC 4,0 - 17,5) en la cohorte B ($p=0,189$).

Tabla 9. Descripción de las variables asociadas a los procedimientos quirúrgicos.

	COHORTE A		COHORTE B		p
	N	%	N	%	
Cantidad de intervenciones quirúrgicas / lesión	N = 20		N = 17		0,013
Una intervención	10	50%	15	88,2%	
Más de una intervención	10	50%	2	11,8%	
Tasa de complicaciones postoperatorias	N = 36		N = 19		0,000
SI	33	91,7%	4	21,0%	
NO	3	8,3%	16	84,2%	
Total de complicaciones postoperatorias	N = 36		N = 4		N/A
Dehiscencia postoperatoria	32	88,9%	3	75,0%	
Comunicación orosinusal persistente	2	5,5%	1	25,0%	
Hipoestesia del nervio dentario permanente	1	2,8%	0	0,0%	
Absceso postoperatorio	1	2,8%	0	0,0%	
Tasa de dehiscencia postoperatoria	N=36		N = 19		0,000
SI	32	88,9 %	3	15,8%	
NO	4	11,1%	16	84,2%	

Al estratificar los resultados por grupos según el tratamiento inicial, encontramos que, en la cohorte A, la **tasa de curación inicial** fue de 10,5% para el tratamiento conservador (2/19 pacientes) y 22,2% para el grupo de pacientes operados de inicio. La **tasa de progresión inicial** fue francamente mayor en el grupo 1 que en el grupo 2 (73,68% y 33,33% respectivamente), aunque no se alcanzó la significancia estadística probablemente debido al pequeño número de la muestra.

En contraste, en la cohorte B se alcanzó una **tasa de curación inicial** del 84,6% (11/13) en las lesiones operadas de inicio con el protocolo de cirugía resectiva ultrasónica y en ninguna de las manejadas de forma conservadora (**p=0,000**). Por otra parte, el 62,5% (5/8) de las lesiones del grupo 1 desarrollaron progresión clínica de enfermedad frente a ninguna de las lesiones operadas (**p=0,003**) (Tabla 10).

Tabla 10. Resultado clínico estratificado según el tipo de tratamiento inicial en cada cohorte

		COHORTE A			COHORTE B		
		N Total	N (%)	p	N Total	N (%)	p
CURACIÓN	Grupo 1 (conservador)	19	2/19 (10,5%)	0,574	8	0/8 (0,0%)	0,000
	Grupo 2 (quirúrgico)	9	2/9 (22,2%)		13	11/13 (84,6%)	
PROGRESIÓN / UPSTAGING	Grupo 1 (conservador)	19	14/19 (73,68%)	0,095	8	5/8 (62,5%)	0,003
	Grupo 2 (quirúrgico)	9	3/9 (33,33%)		13	0/13 (0,0%)	

4. RESULTADOS DEL TRATAMIENTO FINAL

“LA CURACIÓN COMO ÉXITO TERAPÉUTICO”

La tasa de curación global alcanzada en la Cohorte B fue muy superior a la Cohorte A, con diferencias estadísticamente significativas (Tabla 11).

Tabla 11. Tasa de curación global

	Tasa de curación global	
	Lesiones curadas/total (%)	p
COHORTE A	10/28 (35,7%)	0,005
COHORTE B	16/21 (76,2%)	

En la cohorte A, no se encontraron diferencias significativas en la **tasa de curación final** entre el tratamiento conservador y quirúrgico (25 % y 40% respectivamente; $p=0,669$). En contraste, en la cohorte B, la tasa de curación final para las lesiones operadas con el protocolo de cirugía resectiva fue del 94,1% (16/17) y de 0% (0/4) para el tratamiento conservador ($p=0,001$) (Tabla 12).

Tabla 12. Tasa de curación según el tratamiento final

	COHORTE A			COHORTE B		
	N Total	Lesiones curadas / total (%)	p	N Total	Lesiones curadas / total (%)	p
Tratamiento Conservador	8	2/8 (25%)	0,669	4	0/4 (0%)	0,001
Tratamiento Quirúrgico	20	8/20 (40%)		17	16/17 (94,1%)	

De los pacientes curados de la cohorte B, sólo 2/16 (12,5%) precisaron de una segunda intervención para alcanzar el resultado, uno perteneciente al grupo 1 y otro al grupo 2. La paciente restante no curada con cirugía correspondía a una paciente de 75 años con mieloma múltiple avanzado, en la cual no pudo realizarse una segunda intervención por complicaciones asociadas a la progresión del mismo.

Para analizar el impacto de las diferentes variables en el outcome “**curación clínica**” en la totalidad de la muestra, es decir incluyendo ambas cohortes, se realizaron tres análisis de regresión logística multivariante. En todos se analizaron las variables estadio MRONJ inicial, patrón clínico inicial, tipo de tratamiento inicial y tipo de tratamiento final, pero variando este último en tres escenarios: quirúrgico vs conservador; cirugía cohorte A y cirugía cohorte B respecto al manejo conservador; y por último manejo conservador y cirugía cohorte B respecto de cirugía cohorte A (Tabla 13).

Tabla 13. Influencia de distintas variables sobre el resultado clínico “curación” en un análisis de regresión logística multivariante. A: Estadio MRONJ al diagnóstico. B: Patrón clínico inicial. C: Estrategia de tratamiento inicial. D: Tipo de tratamiento final. I: conservador respecto de quirúrgico. II: Cirugía de cohorte A y Cirugía de cohorte B respecto al tratamiento conservador. III: Conservador y cirugía cohorte B respecto a cirugía de cohorte A.

Análisis Univariante					
		Exp(B)	95% C.I. para EXP(B)		p
			Inferior	Superior	
A	Estadio I (0)	ref	ref	ref	0,455
	Estadio II (1)	1,86	0,453	7,58	0,390
	Estadio III (2)	0,800	0,141	4,53	0,801
B	Exposición ósea (0)	ref	ref	ref	0,903
	Fístula intraoral (1)	1,38	0,340	5,62	0,652
	Fístula extraoral (2)	0,000	0,000		0,999
C	Conservador inicial (0) Quirúrgico inicial (1)	3,12	0,957	10,2	0,059
D	I Quirúrgico final (0) Conservador final (1)	9,23	1,75	48,6	0,009
	Conservador (0)	ref	ref	ref	0,003
	II Cirugía cohorte A (1)	3,33	0,572	19,4	0,181
	Cirugía cohorte B (2)	80,0	6,39	1001	0,001
	III Cirugía cohorte A (0)	ref	ref	ref	0,003
	Conservador (1)	0,300	0,052	1,75	0,181
	Cirugía cohorte B (2)	24,0	2,63	219	0,005
Análisis Multivariante					
		Exp(B)	95% C.I. para EXP(B)		p
			Inferior	Superior	
A	Estadio I (0)	ref	ref	ref	0,965
	Estadio II (1)	0,728	0,054	9,91	0,812
	Estadio III (2)	0,858	0,034	21,9	0,926
B	Exposición ósea (0)	ref	ref	ref	0,913
	Fístula intraoral (1)	0,632	0,077	5,22	0,670
	Fístula extraoral (2)	0,000	0,000		0,999
C	Conservador inicial (0) Quirúrgico inicial (1)	0,429	0,061	3,019	0,395
D	I Quirúrgico final (0) Conservador final (1)	21,1	1,53	291	0,023
	Conservador (0)	ref	ref	ref	0,007
	II Cirugía cohorte A (1)	7,009	0,529	92,886	0,140
	Cirugía cohorte B (2)	187	6,64	5256	0,002
	III Cirugía cohorte A (0)	ref	ref	ref	0,007
	Conservador (1)	0,143	0,011	1,891	0,140
	Cirugía cohorte B (2)	26,7	2,18	327	0,010

Los resultados del análisis de regresión logística se interpretan de la siguiente manera:

1. No se encontró asociación entre curación y estadio MRONJ inicial, ni con el patrón clínico inicial.

2. Tipo de tratamiento inicial: en el análisis univariante la cirugía inicial presentó una probabilidad 3,12 veces mayor de curación que el manejo conservador, no significativa pero casi (95 CI inferior = 0,957). Sin embargo, esta asociación se pierde en el análisis multivariante. Este hecho se explica porque en este análisis, el grupo quirúrgico incluye a los pacientes de ambas cohortes y, como se verá a continuación, le quita impacto a la cirugía de la cohorte B.

3. Tipo de tratamiento final:

a) Se encontró una probabilidad de curación 9 veces mayor (Exp B 9,2; 95% IC = 1,7 - 48,6; p = 0,009) en el univariante y de 21 veces mayor (Exp B 21,1; 95 IC = 1,5 - 291,4; p = 0,023) en el mutivariante del tratamiento quirúrgico respecto del manejo conservador.

b) Sin embargo, al repetir el análisis diferenciando por el tipo de cirugía (*Tabla 13. D.II*), se encontró que sólo existió asociación significativa entre la cirugía de la cohorte B respecto del manejo conservador, con una probabilidad 80 veces mayor (Exp B 80; 95% IC=6,39-1001; p=0,001) en el análisis univariante, y 187 veces mayor en el análisis multivariante (ExpB = 187; IC 95% = 6,64 – 5256; p=0,002).

c) Con el último punto (*Tabla 13. D.III*) podemos analizar el impacto sobre la curación de la cirugía de la cohorte B respecto de la cirugía de la cohorte A obteniéndose una probabilidad 24 veces mayor en el análisis univariante (Exp B 24,0; IC 95% = 2,63 - 219; p = 0,005) y 26 veces mayor en el multivariante (Exp B 26,7; IC 95% = 2,18-327; p = 0,010) (*Figura 20*).

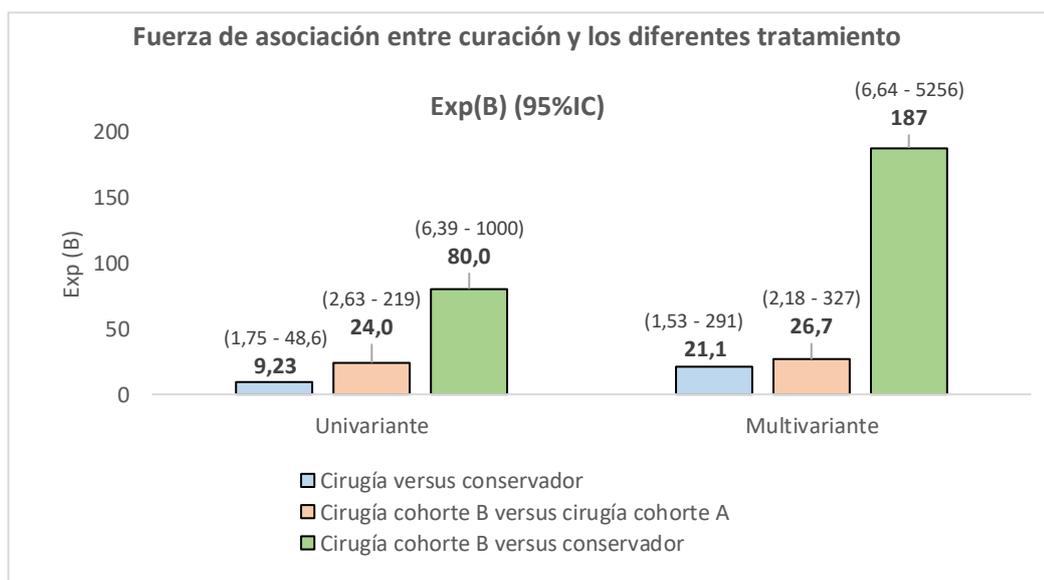


Figura 20. Impacto sobre la curación del tratamiento quirúrgico de la cohorte B.

La **tasa de recurrencia** encontrada fue muy baja. En la cohorte A, sólo 1 de los 10 pacientes (10%) que alcanzaron la curación presentó recurrencia de la enfermedad tras alcanzar la completa cicatrización mucosa. En contraste, **no se observó recurrencia de enfermedad en ninguno de las 16 lesiones curadas de la cohorte B.**

La mediana (RIC) del **tiempo total de seguimiento** fue de 42,5 (24,0 – 63,0) meses en la cohorte A y de 12,5 (8,5 - 19,5) meses en la cohorte B (**p = 0,000**). Esta diferencia significativa se explica en dos hechos fundamentales, la baja tasa de curación alcanzada en la cohorte A y el hecho de corresponder a pacientes más antiguos. En la cohorte B, dado que el protocolo del estudio incluía el alta tras 18 meses de alcanzada la curación, el seguimiento fue interrumpido en 8/19 (42,1%) por haberse alcanzado la curación. En contraste, solo pudo constatarse el alta en 5/25 pacientes (20%) de la cohorte A, hallazgo consistente con la “cronificación” de la enfermedad asociada a las recomendaciones del paradigma tradicional. En la *Tabla 14* se recoge el detalle del tiempo total de seguimiento en todos los grupos estudiados.

Tabla 14. Tiempo total de seguimiento de todos los grupos analizados en el estudio.

	n	Media (DS)	Mediana (RIC)	Moda	Rango
Total	49	33,2 (25,7)	22 (10,7 – 30,0)	24,0	3,5 – 108
Cohorte A	28	47,5 (33,1)	42,5 (24,0 – 63,0)	108,0	5,0 – 108
Grupo 1	19	55,9 (35,5)	53,0 (25,0 – 78,0)	30,0	8,0 - 108
Grupo 2	9	29,9 (18,3)	30,0 (16,0 – 45,0)	30,0	5,0 - 60
Cohorte B	21	14,2 (6,7)	12,5 (8,5 - 19,5)	12,5	3,5 – 24,0
Grupo 1	8	15,7 (7,6)	18,5 (9 - 22)	22,0	5,0 – 24,0
Grupo 2	13	13,2 (6,2)	12,5 (8,5 - 17,5)	12,5	3,5 – 24,0
Tratamiento conservador	11	39,0 (40,2)	15,5 (8,0 – 56,0)	72,0	5,0 - 108
Cirugía cohorte A	21	45,1 (29,4)	38,5 (24,7 - 56,2)	24,0	5,0 - 108
Cirugía cohorte B	17	15,2 (6,55)	17,5 (11,5 - 21,5)	12,5	3,5 – 24,0

Tan importante como alcanzar el éxito terapéutico (curación), es hacerlo lo más rápido posible con el fin de minimizar el tiempo de duración de la enfermedad. En los pacientes curados, **el tiempo total con MRONJ** (es decir, **el tiempo hasta la curación**) fue significativamente menor en la cohorte B con una mediana de 2 semanas o, lo que es lo mismo, 0,5 meses (0,5 - 3,5), *versus* 19 meses (12,0 – 28,0) en la cohorte A (**p=0,000**). Así mismo, esta variable fue significativamente menor en los pacientes de la cohorte B sometidos a tratamiento quirúrgico inicial *versus* conservador, pero no así en la cohorte A (*Tabla 15*).

Tabla 15. Duración de la enfermedad en los pacientes en ambas cohortes (tiempo total con MRONJ y tiempo hasta la curación).

Tiempo total con MRONJ (meses)

Pacientes curados (tiempo hasta la curación)		Mediana (RIC)	p
Cohorte A (n=10)		19,0 (12,0 - 28,0)	0,000
Cohorte B (n=16)		0,5 (0,5-3,5)	
Pacientes curados estratificado según tratamiento inicial (tiempo hasta la curación)			
Cohorte A	Conservador inicial (n=7)	23,0 (12,0 - 31,0)	0,209
	Quirúrgico inicial (n= 3)	5 (1,0-0,0)	
Cohorte B	Conservador inicial (n=4)	11 (4,8-17,3)	0,000
	Tratamiento quirúrgico (n=12)	0,5 (0,5-0,5)	
Pacientes no curados estratificado según tratamiento inicial			
Cohorte A	Conservador inicial (n=12)	47,5 (15,0-72,0)	0,340
	Quirúrgico inicial (n= 6)	27,5 (14,5 - 45,8)	
Cohorte B	Conservador inicial (n=4)	8,0 (5,3 - 16,8)	0,480
	Quirúrgico inicial (n=1)	12 (constante, solo 1 caso)	

Con el fin de determinar con mayor precisión los factores determinantes de la duración de la enfermedad, se decidió analizarla también según el tipo de tratamiento final (conservador, cirugía cohorte A y cirugía cohorte B). Para ello, y dado que los tiempos de seguimiento fueron diferentes (*Tabla 15*) se aplicó la **técnica Kaplan-Meier**, comúnmente utilizada en los análisis de supervivencia. La ventaja de este método es que, al ponderar los pesos de seguimiento, resulta especialmente útil en los casos en los que no se haya producido el evento curación y haya pasado muy poco tiempo de seguimiento. Los *eventos* son las curaciones y los *casos censurados* son aquellos en los que no se produce la curación (*Figura 21*).

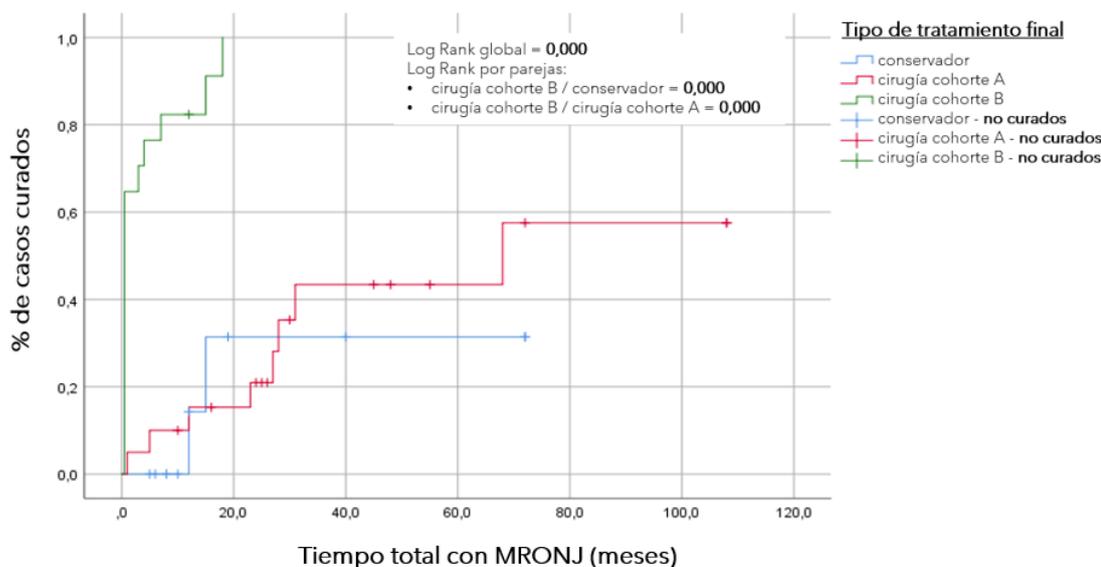


Figura 21. Curvas de Kaplan-Meier expresadas como función: uno menos la supervivencia (% de casos no curados).

De esta forma, en la curva puede verse como aproximadamente el 65% de los pacientes operados de la cohorte B se curaron tras sólo 1 mes con la enfermedad mientras que solo un 5% de los operados de la cohorte A y 0% de los manejados en forma conservadora en el mismo periodo de tiempo. A los 12 meses, la curación se alcanzó en más del 80% de los pacientes operados de la cohorte B, frente a menos del 20% de los operados de la cohorte A y 0% de los manejados de forma conservadora. El Log Rank global indica que existe una diferencia estadísticamente significativa entre al menos 2 de las líneas del gráfico, mientras que el Log Rank por parejas confirma que esta diferencia significativa se encuentra entre la cirugía de la cohorte B respecto de los otros dos tratamientos. De esta forma puede concluirse que las diferencias halladas en el tiempo de seguimiento entre los diferentes tipos de tratamiento final no ha sido un factor determinante para alcanzar la curación.

DISCUSIÓN

DISCUSIÓN

Las guías vigentes de la AAOMS y la SECOMCYC recomiendan el manejo conservador como estrategia inicial en todos los estadios, relegando la cirugía para los casos refractarios. ^(19, 53) Según éstas, el objetivo del tratamiento es meramente paliativo, al punto que el éxito terapéutico se define por la mejoría de los síntomas y la no progresión de la enfermedad. No obstante, aceptar esta definición de éxito terapéutico supone una serie de problemas. Por una parte, (i) implica un gran componente de subjetividad siendo un criterio difícilmente objetivable y estandarizable. Además, (ii) no siempre existe correlación entre la clínica y la radiología, es decir, una clínica estable puede esconder una progresión radiológica. ⁽⁵⁵⁾ Y finalmente, (iii) supone aceptar un carácter crónico e incurable de la enfermedad.

A pesar de estas recomendaciones, las tasas éxito terapéutico (definida como mejoría de síntomas o no progresión) reportadas en la literatura con el tratamiento conservador varían desde menos del 20% hasta más del 50%. ⁽⁶⁵⁾

Sin embargo, en los últimos años ha surgido evidencia de que la curación no sólo es posible, sino que puede conseguirse con altas tasas de éxito cuando se emplea el tratamiento quirúrgico, especialmente, cuando se combina la cirugía resectiva con un cierre en dos planos sin tensión:

- **Otto *et al.* (2016)** describieron tasas de curación del 86% tras la primera cirugía y del 95,4% tras cirugía de revisión utilizando un protocolo de cirugía resectiva guiada por fluorescencia. ⁽⁵⁸⁾
- **Ristow *et al.* (2018)** reportaron tasas de curación del 88% en mandíbula y de 93,1% en maxilar superior utilizando un cierre en dos planos tras cirugía resectiva. ⁽⁵⁹⁾
- **Aljohani *et al.* (2019)** reportaron tasas de curación tras cirugía resectiva en maxilar superior del 76,6% con cierre mucoperióstico, y del 85,7% al asociar el colgajo de bola de Bichat. ⁽⁵⁷⁾

Del mismo modo, otros estudios reportaron ventajas del tratamiento quirúrgico en comparación con el manejo conservador:

- **Mücke *et al.* (2011)** describieron mayor tasa de recurrencia con tratamiento conservador *versus* el quirúrgico (OR 3,9; 95% CI, 1,75 -8,66; p = 0,001). ⁽⁵⁴⁾
- **Lesclous *et al.* (2014)** reportaron mayores tasas de curación en los pacientes sometidos a tratamiento quirúrgico (OR, 2,47; 95% CI, 0,43 a 14,21). ⁽⁵⁵⁾
- **Hayashida *et al.* (2017)** en un estudio retrospectivo multicéntrico reportaron tasas de curación con diferencias estadísticamente significativas a favor del tratamiento quirúrgico (conservador 25% / quirúrgico 76,7%, p=0,001). En este mismo estudio se encontró también una asociación significativa entre resultado desfavorable y cirugía conservadora (cirugía extensa vs conservadora OR 0,1; 95% CI 0,031–0,331; p < 0,001). ⁽⁶¹⁾

- **El-Rabbany et al. (2017)** en una revisión sistemática con metaanálisis encontraron una probabilidad de curación 3,5 veces mayor con el tratamiento quirúrgico (OR 3,55; 95% CI, 1,12-11,2; p = 0,03).⁽⁶²⁾

De esta forma, se diseñó un estudio que permitiera analizar 3 puntos clave, que son:

1. El impacto sobre el pronóstico y evolución de la enfermedad según el tipo de tratamiento inicial adoptado (conservador o quirúrgico).
2. Contrastar los resultados del tratamiento quirúrgico tradicional (cirugía conservadora/legrado) con el nuevo protocolo sistematizado de cirugía resectiva ultrasónica implementado en la cohorte B.
3. El impacto en la calidad asistencial tras la puesta en marcha de los proyectos de investigación que desafían al paradigma tradicional.

En esta Tesis, se han analizado dos cohortes de pacientes. La cohorte A consta de pacientes tratados en el periodo entre enero 2010 y diciembre de 2017, bajo las recomendaciones de la AAOMS y la SECOMCYC. La cohorte B está compuesta por los pacientes tratados entre el 1 de enero de 2018 y el 31 de mayo de 2021, a partir de la puesta en marcha de dos proyectos de investigación enmarcados en esta nueva filosofía donde el objetivo del tratamiento es la curación de la enfermedad, y el medio para alcanzar ese objetivo, la estandarización de un protocolo de cirugía resectiva ultrasónica.

El análisis descriptivo de las variables demográficas y de aquellas asociadas a las lesiones sólo encontró diferencias significativas en el tipo de tratamiento antirresortivo utilizado. En la cohorte A el Zolendronato EV fue el fármaco más prevalente (68%), mientras que en la cohorte B el 36,8% recibió Zolendronato EV y 31,6% Denosumab AD. Este hecho se explica en el cambio en los protocolos de tratamiento, especialmente en los pacientes con metástasis óseas de tumores sólidos. Denosumab es un fármaco más nuevo y costoso que el Zolendronato, no obstante, presenta un perfil de seguridad mejor, permite la administración subcutánea y no produce toxicidad renal. En el caso del tratamiento de las metástasis de tumores sólidos, las guías de tratamiento de la Sociedad Española de Oncología Médica del año 2012 recomendaban el Zolendronato como tratamiento de elección.⁽⁶⁶⁾ Sin embargo, en la actualización del año 2016 comenzó a recomendarse Denosumab como tratamiento de elección dada la creciente evidencia en relación a la efectividad y seguridad del mismo.⁽⁶⁷⁾ En contraste, para mieloma múltiple el Zolendronato continúa siendo considerado fármaco de elección junto a Denosumab.⁽⁶⁸⁾

La potencial repercusión de este hallazgo en los resultados de este estudio merece una mención aparte. Desde la teoría podría pensarse que las diferencias entre la vida media del Denosumab y los bifosfonatos, así como su diferente mecanismo de acción podrían tener alguna implicancia en el pronóstico de la enfermedad y afectar así, el resultado del tratamiento en ambas cohortes. No obstante, se trata de una consideración meramente teórica la cual no ha sido demostrada aún en la literatura.⁽⁶³⁾

Por otra parte, una reciente revisión sistemática con metaanálisis comparando lesiones de MRONJ asociadas a Denosumab y a Bifosfonatos en pacientes con cáncer, y que incluyó 8 ensayos clínicos controlados y aleatorizados con 13.857 pacientes, encontró significativamente mayor incidencia de MRONJ asociada a Denosumab que a Bifosfonatos, **pero no encontró diferencia estadísticamente significativa en el pronóstico de las lesiones (p=0.163).**⁽⁶⁹⁾ En consecuencia, no existe al momento evidencia que sugiera que las lesiones de MRONJ asociadas a Denosumab tengan un mejor pronóstico que aquellas asociadas a bifosfonatos y no existe diferencia en las recomendaciones actuales de tratamiento de las diferentes sociedades científicas para ambos grupos. ^(19, 21, 42, 45, 64)

En consecuencia, podemos asegurar que ambas cohortes representan poblaciones comparables pero que se diferencian esencialmente en dos aspectos:

1. **El tipo de tratamiento inicial adoptado**, con un mayor porcentaje de pacientes operados de inicio en la cohorte B (cirugía inicial cohorte A = 32,1%; cirugía inicial cohorte B = 61,9%; p = 0,038).
2. **El tipo de tratamiento quirúrgico realizado** en los pacientes operados:
 - a. **Cohorte A: el 93,5% de las intervenciones fueron legrados** (solos o asociados a PRP), es decir, cirugía conservadora, a excepción de dos en los que se realizó resección segmentaria.
 - b. **Cohorte B: el 100%** de los pacientes se operó siguiendo el protocolo estandarizado descrito, correspondiente **a cirugía resectiva ultrasónica asociada a un cierre en dos planos sin tensión.**

En ambas cohortes, el tratamiento conservador demostró ser extremadamente ineficaz, alcanzando tasas de curación final de apenas el 25% en la cohorte A y del 0% en la cohorte B. Así mismo, al igual que en el estudio realizado por Ristow *et al.* en el 2019, el manejo conservador inicial se asoció con altas tasas de progresión clínica, 73,8% en la cohorte A y 62,5% en la cohorte B. ⁽⁶³⁾ Dado que la mayoría de las lesiones de ambas cohortes acabaron siendo operadas, en este estudio, la consecuencia directa de la adopción de un tratamiento conservador inicial fue la demora de la cirugía de aproximadamente un año de mediana en ambas cohortes.

Los resultados obtenidos con legrado quirúrgico (cirugía conservadora) no fueron mejores ni más alentadores que el manejo conservador. No se encontraron diferencias significativas respecto del tratamiento conservador en términos de tasa de curación, ni como tratamiento inicial ni como tratamiento final, y tampoco en el tiempo hasta alcanzar la curación (tiempo total con MRONJ).

En contraste, y similar a las tasas de curación descritas en otros estudios, con el protocolo de cirugía resectiva llevado a cabo en la cohorte B se consiguieron tasas de curación del 84,6% como tratamiento inicial y del 94,1% como tratamiento final, significativamente mayor al tratamiento conservador. ^(57,58,59)

Así mismo, el análisis multivariante demostró que el protocolo de cirugía resectiva se asoció con una probabilidad 187 veces mayor de conseguir la curación que el tratamiento conservador (ExpB = 187; IC 95% = 6,64 – 5256; p=0,002) y 26 veces mayor que la cirugía conservadora (Exp B 26,7; IC 95% = 2,18-327; p = 0,010). Ciertamente, el rango del IC 95% es considerablemente amplio y quita precisión a esta determinación, no obstante, este hecho no afecta su validez ni su significancia estadística. Aunque con un impacto mucho mayor en este estudio, estos resultados son consistentes con los reportados en la literatura. ^(55, 61, 62)

Por otra parte, en concordancia con los hallazgos publicados por Lee LW *et al.*, el análisis de supervivencia demostró que el protocolo de cirugía resectiva fue también capaz de disminuir significativamente la duración de la enfermedad (tiempo total con MRONJ) y minimizar el tiempo hasta la curación, tanto respecto del manejo conservador, como de la cirugía conservadora. ⁽⁶⁰⁾

Por último, respecto a la cirugía conservadora, el protocolo de cirugía resectiva no sólo fue más eficaz para alcanzar la curación, sino también más eficiente y seguro, presentando significativamente menor necesidad de cirugía de revisión, menor cantidad de intervenciones/lesión y menor tasa de complicaciones.

La necesidad de replantearse el paradigma tradicional.

La contundencia en los resultados de este estudio sumado a la vasta evidencia publicada en los últimos años, hace parecer obsoleta la idea de seguir sosteniendo al tratamiento conservador inicial como el *gold standard*. No ofrecer el tratamiento quirúrgico a un paciente con MRONJ implica negarle una posibilidad real y efectiva de curación, lo cual supone un conflicto desde la ética misma de la práctica médica.

En primer lugar, es de destacar que el argumento principal sobre el que se sostiene el tratamiento conservador y la cirugía conservadora proviene del dogma de evitar a toda costa el trauma sobre el hueso, fundado en la observación de que las extracciones dentales son el principal factor desencadenante de MRONJ. ⁽²²⁾ A esto se añade la recomendación de evitar la realización de abordajes amplios, con el objetivo de evitar la desperiostización de hueso sano circundante por el potencial compromiso de la vascularización procedente del mucoperiostio.

Sin embargo, la relación de causalidad entre trauma quirúrgico y MRONJ ha ido perdiendo fuerza y fundamento con el paso de los años. Se ha demostrado que las infecciones dentales y periodontales (principales indicaciones de extracción dental) son causa suficiente para el desarrollo de MRONJ. ^(24,25,28 y 29) Nicolatou-Galitis O *et al.* en el 2015 reportaron la presencia de osteonecrosis subyacente en las biopsias de hueso alveolar durante exodoncias de pacientes con enfermedad periodontal. ⁽⁷⁰⁾ Nuestro grupo confirmó estos hallazgos en el análisis preliminar del protocolo **CI-301-19** donde se encontró que la osteonecrosis ya se encontraba presente en el alvéolo del 80% de las exodoncias de pacientes de alto riesgo. El rol de la infección en la patogénesis de MRONJ

permite explicar muchas de las características clínicas y radiológicas de las lesiones, así como sustentar las medidas profilácticas y terapéuticas recomendadas para el tratamiento de la enfermedad establecida. ⁽⁷¹⁾

Así mismo, muchos grupos han demostrado la seguridad de realizar exodoncias con protocolos de cirugía oral que incluyen la movilización de un colgajo mucoperióstico, alveolectomía y un cierre en dos planos, con tasas de éxito superiores al 90%. ⁽²⁴⁻²⁷⁾ La elevación del colgajo permite valorar las características macroscópicas del hueso alveolar y detectar precozmente focos de vitalidad dudosa o de necrosis establecida. La alveolectomía y el fresado (sea con motor o con dispositivos ultrasónicos) facilita la eliminación de hueso necrótico macro y microscópico, así como la suavización de bordes afilados que puedan dañar la mucosa. Finalmente, el cierre en dos planos sin tensión asegura una cobertura mucosa correcta, previniendo la contaminación y la infección secundaria del hueso (*Figura 10*).

En lo que respecta al tratamiento de la enfermedad establecida, resulta poco razonable suponer que un hueso necrótico pueda recuperarse *ad integrum* espontáneamente sin tratamiento alguno. Esto, de hecho, no suele ocurrir en la práctica, siendo la formación de un sequestro la evolución natural de la necrosis ósea. Tal es así, que el paradigma conservador contempla la secuestrectomía simple como parte del manejo conservador y la cirugía conservadora (legrado +/- secuestrectomía) como tratamiento de elección ante el fracaso del mismo. Ciertamente, tras la retirada del sequestro o tras la cirugía conservadora los síntomas suelen mejorar y no es infrecuente observar algún grado de mejoría en la cobertura mucosa. El problema radica en que sólo con la retirada del sequestro o el simple legrado no es posible asegurar la completa eliminación del hueso necrótico, con una alta probabilidad de persistencia, recurrencia (en caso de haberse alcanzado la cobertura mucosa) o, en el peor de los casos, de progresión silente de la enfermedad.

Los protocolos de alto éxito reportados con cirugía resectiva, así como nuestro protocolo quirúrgico diseñado e implementado en la cohorte B, se sustentan en dos principios fundamentales:

- 1. La eliminación completa del hueso necrótico.**
- 2. Un cierre efectivo, en dos planos y sin tensión.**

En esencia, conseguir ambos objetivos es igual de crucial para alcanzar estas altas tasas de éxito. Una cirugía resectiva adecuada con un cierre inadecuado, puede acabar en una dehiscencia de la herida, con persistencia de la exposición ósea, recolonización y sobreinfección bacteriana. Esto ha sido demostrado en este trabajo encontrándose diferencias significativas en términos de curación en los casos de dehiscencia postoperatoria. Del mismo modo, un cierre adecuado con una resección insuficiente del hueso necrótico seguramente se traduciría en persistencia de la enfermedad, con riesgo de progresión silente y de una eventual recurrencia.

Al diseñar el protocolo quirúrgico de la cohorte B se decidió utilizar la cirugía ultrasónica con piezoeléctrico en lugar de los dispositivos tradicionales dado que produce un menor recalentamiento sobre el hueso, posee insertos (terminales) delicados, de diferentes formas y angulaciones que aportan mayor precisión y, además, resulta considerablemente menos lesiva sobre los tejidos blandos como la mucosa y los paquetes vasculonerviosos. No obstante, técnicamente sería posible realizar la cirugía resectiva con otros dispositivos ya que conceptualmente lo importante es procurar la eliminación de todo el hueso necrótico.

Cabe destacar que nuestro protocolo de cirugía resectiva no incluye cálculo ni planificación virtual por TC para definir márgenes de resección. Lógicamente la valoración del TC previo a la cirugía resulta fundamental para estimar la extensión de las lesiones, así como como valorar los cambios generales en todo el maxilar y la mandíbula. **No obstante, es preciso ser cautos a la hora de interpretar las imágenes del TC para evitar el error de sobreestimar y, en consecuencia, sobretratar las lesiones.** El mero tratamiento con fármacos antirresortivos puede producir imágenes sugestivas de MRONJ en completa ausencia de síntomas (estadios 0) y estos pacientes no tienen indicación de tratamiento más allá de las medidas de prevención. ^(19, 21, 42, 45, 64) A su vez, muchos pacientes con lesiones pequeñas y localizadas de MRONJ tienen afectación radiológica difusa. De esta forma, resulta muy difícil y poco preciso planificar una resección virtual en el TC como ocurre en el tratamiento del cáncer. En nuestra experiencia, la extensión real de la lesión a tratar sólo puede ser diagnosticada en el intraoperatorio por el aspecto macroscópico del hueso. Esta estimación puede ser difícil de precisar inicialmente, existe una curva de aprendizaje y, al igual que en otras áreas de la cirugía, la experiencia del equipo quirúrgico juega un rol fundamental. En este sentido, la cirugía resectiva guiada por fluorescencia podría ser una herramienta útil para objetivar ciertos criterios y ayudar en la toma de decisiones durante la intervención. ⁽⁵⁸⁾

También cabe destacar que en nuestro protocolo no se ha realizado estudio histopatológico de márgenes, sino que el mismo se realizó únicamente con el fin confirmar el diagnóstico de MRONJ y de descartar malignidad. Aunque desde el punto de vista académico podría ser interesante disponer de esta información, es preciso recordar que estamos ante la presencia de una enfermedad benigna y para poder realizar un estudio adecuado de márgenes sería necesario planificar una resección extensa similar a una resección oncológica. Uno de los objetivos buscados con el tratamiento quirúrgico precoz es prevenir la progresión de enfermedad y la consecuente pérdida de masa ósea asociada al tratamiento conservador prolongado o a las reintervenciones asociadas a la cirugía conservadora. Planificar una resección de tipo oncológica implicaría necesariamente una resección excesiva de hueso sano para el tratamiento de una enfermedad de carácter benigno, hecho que atenta contra el objetivo esencial de preservar la masa ósea.

Un hallazgo interesante de este estudio es la bajísima tasa de recurrencia observada en ambas cohortes, sólo 1 de las 10 lesiones curadas en la cohorte A (10%) y ninguna en la cohorte B (0/16). Dado que la definición de MRONJ establecida por la AAOMS es meramente clínica y no contempla los hallazgos radiológicos, el término “*recurrencia*” implica la reaparición de la exposición ósea o la fístula tras haber alcanzado la completa cobertura mucosa.

No debe confundirse el concepto de recurrencia con la reagudización infecciosa de un paciente en estadio I, ya que esto corresponde en realidad a un *up-staging*, es decir a la progresión a un estadio mayor. La ausencia de recurrencias en los pacientes curados de la cohorte B obliga a considerar la hipótesis de que muchas de las recurrencias descritas en la literatura asociadas a tratamiento conservador o la cirugía conservadora, correspondan en realidad a persistencia de enfermedad macro o microscópica.

A la luz de la evidencia reciente, resulta irrefutable que, si el objetivo es la curación de la enfermedad, la cirugía resectiva es la alternativa más eficiente de la que disponemos al momento, y debería ser considerada como el tratamiento de elección con independencia del estadio de la lesión. Este hecho ya ha sido reconocido por la *European Task Force on MRONJ*, la Sociedad Alemana de Cirugía Oral y Maxilofacial y el Consenso Italiano. ^(42, 45, 64) No obstante, el tratamiento conservador mantiene su vigencia como tratamiento de mantenimiento previo a la cirugía, y cuando se plantea la paliación de los síntomas como objetivo central en aquellos pacientes que no puedan o no quieran operarse. En la cohorte A de nuestra serie, a pesar de que casi el 70% de los pacientes fueron tratados inicialmente de forma conservadora, el 71,4% acabó siendo operado.

La cronificación de la enfermedad implica consecuencias potencialmente graves que no pueden pasarse por alto. La no curación se asocia en la mayoría de los pacientes a episodios recurrentes de sobreinfección o *up-staging*, con la necesidad de ciclos múltiples y/o prolongados de antibioticoterapia. Esto los predispone a toxicidad por antibióticos, resistencia bacteriana y, en el peor de los casos, a progresión silente de la enfermedad con pérdida de masa ósea y/o piezas dentales. ⁽⁶³⁾ Así mismo, la enfermedad persistente impide la rehabilitación protésica y obliga a suspender su uso, dificultando la alimentación, contribuyendo a la pérdida de peso, y afectando las relaciones interpersonales. Debe recordarse que la mayoría de los casos de MRONJ se dan en pacientes oncológicos, con lo cual el impacto de lo antedicho es aún mayor. Así mismo, en esta población, el diagnóstico de MRONJ supone casi siempre la suspensión del tratamiento antirresortivo, aumentando el riesgo de eventos esqueléticos asociados y, en algunos casos, de progresión de la enfermedad oncológica de base. En síntesis, **la no curación de la enfermedad supone un fuerte impacto negativo en la calidad de vida de los pacientes.**

Del mismo modo, minimizar la duración de la enfermedad (tiempo total con MRONJ), resulta tan crucial como el hecho mismo de alcanzar la curación. En este

estudio, en el protocolo de cirugía de resectiva se consiguió alcanzar la curación en una mediana de 2 semanas, 0,5 meses (RIC 0,5-3,5), sin observarse recurrencias durante todo el periodo de seguimiento.

Por último, es de destacar que la puesta en marcha de los proyectos de investigación ha marcado un antes y un después en la historia del tratamiento de la enfermedad en nuestro hospital, estandarizando un método de trabajo y un tratamiento altamente efectivo, que se ha traducido en una mejoría sustancial en la calidad de la atención de nuestros pacientes. En efecto, los resultados de este trabajo han sido los cimientos sobre el cual se ha confeccionado la “GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA PARA EL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LA OSTEONECROSIS ASOCIADA A MEDICAMENTOS” del Hospital Universitario Son Espases (*Anexo II*).

Limitaciones del estudio

El carácter retrospectivo de la cohorte A la vuelve susceptible al *sesgo de selección*, pudiéndose haber omitido pacientes afectados con MRONJ por no estar codificados correctamente, y al *sesgo de observación*, dada la falta de estandarización de los hallazgos clínicos en ese momento. Dado que el 93,5% de las intervenciones quirúrgicas de la cohorte A correspondieron a cirugía conservadora y el 100% de la cohorte B al protocolo de cirugía resectiva ultrasónica, resulta razonable inferir que los resultados de la comparación entre las cirugías de la Cohorte A *versus* la Cohorte B sean equiparables a comparar los de comparar la cirugía conservadora *versus* el protocolo de cirugía resectiva. No obstante, no puede pasarse por alto que en la cohorte A se incluían también dos procedimientos de cirugía resectiva segmentaria, por lo que esto podría haber afectado los resultados. Sin embargo, la magnitud de las diferencias encontradas, hace que el impacto de este hecho sea prácticamente de despreciable.

Aunque la diferencia encontrada en el tipo de tratamiento antirresortivo asociado entre ambas cohortes también podría ser considerado una limitación, no existe al momento evidencia de que exista un pronóstico diferente en la evolución de las lesiones asociadas a Denosumab o a Bifosfonatos. En efecto, este es un hecho interesante que queda aún por determinarse.

El diseño del estudio le aporta una gran validez interna, ya que permite comparar de forma contundente los cambios positivos en los resultados y la calidad de atención de los pacientes en nuestra institución. Sin embargo, a pesar del exponencial aumento de casos de MRONJ en los últimos años, la incidencia global continúa siendo baja, lo cual dificulta la confección de ensayos clínicos aleatorizados con un gran número de pacientes, que aporten alta calidad de evidencia para validar por completo estos resultados y determinar la mejor estrategia para el manejo de MRONJ.

CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

La creciente evidencia en la literatura y los contundentes hallazgos del presente trabajo acerca de los beneficios del tratamiento quirúrgico precoz, vuelven obsoleta la idea de concebir a la enfermedad como un cuadro crónico e incurable, y cuestionan la vigencia del manejo conservador como *gold standard*.

En este estudio, la cirugía conservadora no se asoció con mejores resultados que el manejo conservador. Sin embargo, el protocolo de cirugía resectiva aplicado en la cohorte B fue capaz de brindar altas tasas de curación y minimizar la duración de la enfermedad, siendo además, más efectiva y segura que la cirugía conservadora.

En consecuencia, un tratamiento quirúrgico que garantice la completa eliminación del hueso necrótico y un cierre hermético sin tensión, parecería ser la mejor alternativa para alcanzar la curación y, debería ser ofrecido a todos los pacientes con MRONJ establecida (estadio I o superior) independientemente del estadio. Como profesionales de la salud, tenemos el deber de velar por la salud y la seguridad de nuestros pacientes, ofreciéndoles la mejor estrategia de tratamiento disponible. En este sentido, es la opinión del autor, que no ofrecer (o negar) el tratamiento quirúrgico temprano a un paciente enfermo de MRONJ basado en el estadio trae consigo un evidente conflicto deontológico.

Este hecho ya ha sido reconocido por diversas sociedades científicas y grupos de expertos, por lo que resulta evidente, que las recomendaciones vigentes de la AAOMS y la SECOMCYC precisan ser revisadas y actualizadas a la brevedad.

REFERENCIAS

REFERENCIAS

1. Katsimbri, P. (2017). The biology of normal bone remodelling. *Eur J Cancer Care*. 2017;26:e12740. <https://doi.org/10.1111/ecc.12740>
2. Drevelle, O., & Faucheux, N. (2013). Biomimetic materials for controlling bone cell responses. *Frontiers in Bioscience - Scholar*, 5 S(1), 369–395. <https://doi.org/10.2741/s378>
3. Drake MT, Clarke BL, Khosla S. Bisphosphonates: mechanism of action and role in clinical practice. *Mayo Clin Proc* 2008; 83:1032. <https://doi.org/10.4065/83.9.1032>
4. Lin JH. Bisphosphonates: a review of their pharmacokinetic properties. *Bone* 1996;18(2):75–85. [https://doi.org/10.1016/8756-3282\(95\)00445-9](https://doi.org/10.1016/8756-3282(95)00445-9)
5. Lasseter KC, Porras AG, Denker A, Santhanagopal A, Daifotis A. Pharmacokinetic considerations in determining the terminal elimination half-lives of bisphosphonates. *Clin Drug Investig* 2005;25:107–14. <https://doi.org/10.2165/00044011-200525020-00003>
6. Bekker PJ, Holloway DL, Rasmussen AS, Murphy R, Martin SW, Leese PT, et al. A single-dose placebo-controlled study of AMG 162, a fully human monoclonal antibody to RANKL, in postmenopausal women. *J Bone Miner Res* 2004;19:1059–66. <https://doi.org/10.1359/JBMR.040305>
7. Baron, R., Ferrari, S., & Russell, R. G. G. Denosumab and bisphosphonates: Different mechanisms of action and effects. *Bone* 2011;48(4): 677–692. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2010.11.020>
8. Strom O, Borgstrom F, Kanis JA, Compston J, Cooper C, McCloskey EV, Jonsson B. Osteoporosis: burden, health care provision and opportunities in the EU: a report prepared in collaboration with the International Osteoporosis Foundation (IOF) and the European Federation of Pharmaceutical Industry Associations (EFPIA) *Arch Osteoporos*. 2011; 6:59-155. <https://doi.org/10.1007/s11657-011-0060-1>
9. Yarom, N., Shapiro, C. L., Peterson, D. E., Van Poznak, C. H., Bohlke, K., Ruggiero, S. L Saunders, D. P. (2019). Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw: MASCC/ISOO/ASCO Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol*. 2019 Sep 1;37(25):2270-2290. Doi: 10.1200/JCO.19.01186.
10. Wang M, Xia F, Wei Y, Wei X. Molecular mechanisms and clinical management of cancer bone metastasis. *Bone Res*. 2020 Jul 29; 8:30. <https://doi.org/10.1038/s41413-020-00105-1>
11. Riquelme MA, Cardenas ER, Jiang JX. Osteocytes and Bone Metastasis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020 Oct 14; 11:567844. Doi: 10.3389/fendo.2020.567844.

12. Wang W, Yang X, Dai J, Lu Y, Zhang J, Keller ET. Prostate cancer promotes a vicious cycle of bone metastasis progression through inducing osteocytes to secrete GDF15 that stimulates prostate cancer growth and invasion. *Oncogene* (2019) 38:4540–59. <https://doi.org/10.1038/s41388-019-0736-3>
13. Shapiro CL. Bone-modifying Agents (BMAs) in Breast Cancer. *Clin Breast Cancer*. 2021 Apr 26: S1526-8209(21)00087-2. <https://doi.org/10.1016/j.clbc.2021.04.009>
14. R, Powles T, et al. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative G Adjuvant bisphosphonate treatment in early breast cancer: meta-analyses of individual patient data from randomized trials. *Lancet*. 2015; 386:1353–1361. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)60908-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)60908-4)
15. Lu H, Pundole X, Lee HC. The role of bone-modifying agents in myeloma bone disease. *JBMR Plus*. 2021 Jun 15;5(8): e10518. <https://doi.org/10.1002/jbm4.10518>.
16. Marx RE. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. *J Oral Maxillofac Surg*. 2003 Sep;61(9):1115-7. [https://doi.org/10.1016/S0278-2391\(03\)00720-1](https://doi.org/10.1016/S0278-2391(03)00720-1).
17. United States Food and Drug Administration, Office of Drug Safety: Postmarketing safety review. Bisphosphonates. http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/05/briefing/2005-4095B2_03_04-FDA-Tab3.pdf.
18. Wei-Xiang Qi 1, Li-Na Tang, Ai-Na He, Yang Yao, Zan ShenInt. Risk of osteonecrosis of the jaw in cancer patients receiving denosumab: a meta-analysis of seven randomized controlled trials. *J Clin Oncol*. 2014 Apr;19(2):403-10. <https://doi.org/10.1007/s10147-013-0561-6>.
19. Ruggiero SL, Dodson TB, Fantasia J, Goodday R, Aghaloo T, Mehrotra B, O’Ryan F (2014) American association of oral and maxillofacial surgeons position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw-2014 update. *J Oral Maxillofac Surg* 72:1938–1956. <https://doi.org/10.1016/j.joms.2014.04.031>
20. Bedogni A, Fedele S, Bedogni G, Scoletta M, Favia G, Colella G, Agrillo A, Bettini G, Di Fede O, Oteri G, Fusco V, Gabriele M, Ottolenghi L, Valsecchi S, Porter S, Petruzzi M, Arduino P, D'Amato S, Ungari C, Fung Polly PL, Saia G, Campisi G. Staging of osteonecrosis of the jaw requires computed tomography for accurate definition of the extent of bony disease. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2014 Sep;52(7):603-8. <https://doi.org/10.1016/j.bjoms.2014.04.009>
21. Japanese Allied Committee on Osteonecrosis of the Jaw, Yoneda T, Hagino H, Sugimoto T, Ohta H, Takahashi S, Soen S, Taguchi A, Nagata T, Urade M, Shibahara T, Toyosawa S. Antiresorptive agent-related osteonecrosis of the jaw: Position Paper 2017 of the Japanese Allied Committee on Osteonecrosis of the Jaw. *J Bone Miner Metab*. 2017 Jan;35(1):6-19. Doi: 10.1007/s00774-016-0810-7. Epub 2016

- Dec 29. Erratum in: *J Bone Miner Metab.* 2017 Jan;35(1):20. <https://doi.org/10.1620/tjem.247.75>.
22. Vahtsevanos K, Kyrgidis A, Verrou E, Katodritou E, Triaridis S, Andreadis CG, et al. Longitudinal cohort study of risk factors in cancer patients of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *J Clin Oncol.* 2009 Nov 10; 27(32):5356–62. DOI: 10.1200/JCO.2009.21.9584
23. Yamazaki T, Yamori M, Ishizaki T, Asai K, Goto K, Takahashi K, et al. Increased incidence of osteonecrosis of the jaw after tooth extraction in patients treated with bisphosphonates: A cohort study. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2012; 41:1397–1403. <https://doi.org/10.1016/j.ijom.2012.06.020>
24. Saia G, Blandamura S, Bettini G, Tronchet A, Totola A, Bedogni G, et al. Occurrence of Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw After Surgical Tooth Extraction. *J Oral Maxillofac Surg.* 2010; 68:797–804. <https://doi.org/10.1016/j.joms.2009.10.026>
25. Otto S, Tröltzsch M, Jambrovic V, Panya S, Probst F, Ristow O, et al. Tooth extraction in patients receiving oral or intravenous bisphosphonate administration: A trigger for BRONJ development? *J Cranio-Maxillofacial Surg.* 2015; 43:847–54. <https://doi.org/10.1016/j.jcms.2015.03.039>
26. Lodi G, Sardella A, Salis A, Demarosi F, Tarozzi M, Carrassi A. Tooth Extraction in Patients Taking Intravenous Bisphosphonates: A Preventive Protocol and Case Series. *J Oral Maxillofac Surg.* 2010; 68:107–10. <https://doi.org/10.1016/j.joms.2009.07.068>
27. Heufelder MJ, Hendricks J, Remmerbach T, Frerich B, Hemprich A, Wilde F: Principles of oral surgery for prevention of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2014;117: 429-43. <https://doi.org/10.1016/j.oooo.2012.08.442>
28. Aguirre JI, Akhter MP, Kimmel DB, Pingel JE, Williams A, Jorgensen M, et al. Oncologic doses of zoledronic acid induce osteonecrosis of the jaw-like lesions in rice rats (*Oryzomys palustris*) with periodontitis. *J Bone Miner Res.* 2012 Oct; 27(10):2130–43. <https://doi.org/10.1002/jbmr.1669>
29. Kang B, Cheong S, Chaichanasakul T, Bezouglaia O, Atti E, Dry SM, Pirih FQ, Aghaloo TL, Tetradis S. Periapical disease and bisphosphonates induce osteonecrosis of the jaws in mice. *J Bone Miner Res.* 2013 Jul;28(7):1631-40. <https://doi.org/10.1002/jbmr.1894>
30. Matsuura, T. et al. Distinct characteristics of mandibular bone collagen relative to long bone collagen: relevance to clinical dentistry. *Biomed. Res. Int.* 2014, 769414 (2014). <https://doi.org/10.1155/2014/769414>.
31. Khan AA, Morrison A, Hanley DA, Felsenberg D, McCauley LK, O’Ryan F, Reid IR, Ruggiero SL, Taguchi A, Tetradis S, et al; International Task Force on Osteonecrosis

- of the Jaw. 2014. Diagnosis and management of osteonecrosis of the jaw: a systematic review and international consensus. *J Bone Miner Res.* 30:3–23. <https://doi.org/10.1002/jbmr.2405>.
32. Ristow O, Gerngroß C, Schwaiger M, Hohlweg-Majert B, Kehl V, Jansen H, Hahnefeld L, Koerdt S, Otto S, Pautke C. 2014. Effect of antiresorptive drugs on bony turnover in the jaw: denosumab compared with bisphosphonates. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 52:308–313. <https://doi.org/10.1016/j.bjoms.2014.01.021>
 33. Katsarelis H, Shah NP, Dhariwal DK, Pazianas M. Infection and medication-related osteonecrosis of the jaw. *J Dent Res.* 2015 Apr;94(4):534-9. <https://doi.org/10.1177/0022034515572021>
 34. Bramati A, Girelli S, Farina G, Dazzani MC, Torri V, Moretti A, Piva S, Dimaiuta M, La Verde N. Prospective, mono-institutional study of the impact of a systematic prevention program on incidence and outcome of osteonecrosis of the jaw in patients treated with bisphosphonates for bone metastases. *J Bone Miner Metab.* 2015 Jan;33(1):119-24. <https://doi.org/10.1007/s00774-014-0566-x>
 35. Ripamonti CI, Maniezzo M, Campa T, Fagnoni E, Brunelli C, Saibene G, Bareggi C, Ascani L, Cislighi E. 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. *Ann Oncol.* 2009 Jan;20(1):137-45. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdn526>.
 36. Landesberg R, Cozin M, Cremers S, et al: Inhibition of oral mucosal cell wound healing by bisphosphonates. *J Oral Maxillofac Surg* 66:839, 2008. <https://doi.org/10.1016/j.joms.2008.01.026>
 37. Taniguchi, N. et al. BPs induced reactive oxygen species inhibit proliferation and migration of oral fibroblast: a pathogenesis of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *J. Periodontol.* <https://doi.org/10.1002/JPER.19-0385>
 38. He L, Sun X, Liu Z, Qiu Y, Niu Y. Pathogenesis and multidisciplinary management of medication-related osteonecrosis of the jaw. *Int J Oral Sci.* 2020 Oct 21;12(1):30. <https://doi.org/10.1038/s41368-020-00093-2>
 39. Bedogni A, Fedele S, Bedogni G, Scoletta M, Favia G, Colella G, Agrillo A, Bettini G, Di Fede O, Oteri G, Fusco V, Gabriele M, Ottolenghi L, Valsecchi S, Porter S, Petruzzi M, Arduino P, D'Amato S, Ungari C, Fung Polly PL, Saia G, Campisi G. Staging of osteonecrosis of the jaw requires computed tomography for accurate definition of the extent of bony disease. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2014 Sep;52(7):603-8. <https://doi.org/10.1016/j.bjoms.2014.04.009>
 40. Soutome S, Yanamoto S, Sumi M, Hayashida S, Kojima Y, Sawada S, Rokutanda S, Iwai H, Saito T, Umeda M. Effect of periosteal reaction in medication-related osteonecrosis of the jaw on treatment outcome after surgery. *J Bone Miner Metab.* 2021 Mar;39(2):302-310. Doi: 10.1007/s00774-020-01154-6.

41. Aparecida Cariolatto F, Carelli J, de Campos Moreira T, Pietrobon R, Rodrigues C, Bonilauri Ferreira AP. Recommendations for the Prevention of Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw: A Systematic Review. *J Evid Based Dent Pract.* 2018 Jun;18(2):142-152. Doi: 10.1016/j.jebdp.2017.11.002.
42. Schiodt M, Otto S, Fedele S, Bedogni A, Nicolatou-Galitis O, Guggenberger R, Herlofson BB, Ristow O, Kofod T. Workshop of European task force on medication-related osteonecrosis of the jaw-Current challenges. *Oral Dis.* 2019 Oct;25(7):1815-1821. Doi: 10.1111/odi.13160.
43. Troeltzsch M, Cagna D, Stähler P, Probst F, Kaeppler G, Troeltzsch M, Ehrenfeld M, Otto S. Clinical features of peri-implant medication-related osteonecrosis of the jaw: Is there an association to peri-implantitis? *J Craniomaxillofac Surg.* 2016 Dec;44(12):1945-1951. Doi: 10.1016/j.jcms.2016.09.018.
44. Pichardo SEC, van der Hee JG, Fiocco M, Appelman-Dijkstra NM, van Merkesteyn JPR. Dental implants as risk factors for patients with medication-related osteonecrosis of the jaws (MRONJ). *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2020 Sep;58(7):771-776. Doi: 10.1016/j.bjoms.2020.03.022.
45. Campisi G, Mauceri R, Bertoldo F, Bettini G, Biasotto M, Colella G, Consolo U, Di Fede O, Favia G, Fusco V, Gabriele M, Lo Casto A, Lo Muzio L, Marcianò A, Mascitti M, Meleti M, Mignogna MD, Oteri G, Panzarella V, Romeo U, Santarelli A, Vescovi P, Marchetti C, Bedogni A. Medication-Related Osteonecrosis of Jaws (MRONJ) Prevention and Diagnosis: Italian Consensus Update 2020. *Int J Environ Res Public Health.* 2020 Aug 18;17(16):5998. Doi: 10.3390/ijerph17165998.
46. Soydan SS, Uckan S. Management of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw with a platelet-rich fibrin membrane: technical report. *J Oral Maxillofac Surg.* 2014 Feb;72(2):322-6. Doi: 10.1016/j.joms.2013.07.027.
47. Anabtawi M, Tweedale H, Mahmood H. The role, efficacy and outcome measures for teriparatide use in the management of medication-related osteonecrosis of the jaw. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2021 Apr;50(4):501-510. Doi: 10.1016/j.ijom.2020.07.021.
48. Cavalcante RC, Tomasetti G. Pentoxifylline and tocopherol protocol to treat medication-related osteonecrosis of the jaw: A systematic literature review. *J Craniomaxillofac Surg.* 2020 Nov;48(11):1080-1086. Doi: 10.1016/j.jcms.2020.09.008.
49. Freiburger JJ, Padilla-Burgos R, McGraw T, Suliman HB, Kraft KH, Stolp BW, Moon RE, Piantadosi CA. 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 Jul;70(7):1573-83. Doi: 10.1016/j.joms.2012.04.001.

50. Weber JB, Camilotti RS, Ponte ME. Efficacy of laser therapy in the management of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ): a systematic review. *Lasers Med Sci*. 2016 Aug;31(6):1261-72. Doi: 10.1007/s10103-016-1929-4.
51. Nifosì G, Nifosì L, Nifosì AF. Mesenchymal stem cells in the treatment of osteonecrosis of the jaw. *J Korean Assoc Oral Maxillofac Surg*. 2021 Apr 30;47(2):65-75. Doi: 10.5125/jkaoms.2021.47.2.65.
52. Kuriakose M.A., Trivedi N.P. (2017) Surgical Management of Oral Squamous Cell Carcinoma. In: Kuriakose M. (eds) *Contemporary Oral Oncology*. Springer, Cham. <https://doi.org/10.1007/978-3-319-14917-26>
53. Junquera, L.M. y Martín-Granizo, R. Diagnóstico, prevención y tratamiento de la osteonecrosis de los maxilares por bisfosfonatos: Recomendaciones de la Sociedad Española de Cirugía Oral y Maxilofacial (SECOM). *Rev Esp Cirug Oral y Maxilofac* [online]. 2008; 30(3):45-156. http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1130-05582008000300001&lng=es.
54. 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 May;137(5):907-13. Doi: 10.1007/s00432-010-0953-1.
55. Lesclous P, Grabar S, Abi Najm S, Carrel J-P, Lombardi T, Saffar J-L, 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
56. Ruggiero SL, Kohn N. Disease Stage and Mode of Therapy Are Important Determinants of Treatment Outcomes for Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw. *J Oral Maxillofac Surg*. 2015 Dec;73(12I): 94-100. Doi: 10.1016/j.joms.2015.09.024.
57. 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 Mar;25(2):497-507. Doi: 10.1111/odi.12992.
58. Otto S, Ristow O, Pache C, Troeltzsch M, Fliefel R, Ehrenfeld M, Pautke C. Fluorescence-guided surgery for the treatment of medication-related osteonecrosis of the jaw: A prospective cohort study. *J Craniomaxillofac Surg*. 2016 Aug;44(8):1073-80. Doi: 10.1016/j.jcms.2016.05.018.
59. Ristow O, Rückschloß T, Bodem J, Berger M, Bodem E, Kargus S, Engel M, Hoffmann J, Freudlsperger C. Double-layer closure techniques after bone surgery of medication-related osteonecrosis of the jaw - A single center cohort study. *J Craniomaxillofac Surg*. 2018 May;46(5):815-824. Doi: 10.1016/j.jcms.2018.03.005.

60. Lee LW, Hsiao SH, Chen LK. Clinical treatment outcomes for 40 patients with bisphosphonates-related osteonecrosis of the jaws. *J Formos Med Assoc.* 2014 Mar;113(3):166-72. Doi: 10.1016/j.jfma.2012.04.010.
61. Hayashida S, Soutome S, Yanamoto S, Fujita S, Hasegawa T, Komori T, Kojima Y, Miyamoto H, Shibuya Y, Ueda N, Kirita T, Nakahara H, Shinohara M, Umeda M. Evaluation of the Treatment Strategies for Medication-Related Osteonecrosis of the Jaws (MRONJ) and the Factors Affecting Treatment Outcome: A Multi-center Retrospective Study with Propensity Score Matching Analysis. *J Bone Miner Res.* 2017 Oct;32(10):2022-2029. Doi: 10.1002/jbmr.3191.
62. El-Rabbany M, Sgro A, Lam DK, Shah PS, Azarpazhooh A. Effectiveness of treatments for medication-related osteonecrosis of the jaw: A systematic review and meta-analysis. *J Am Dent Assoc.* 2017 Aug;148(8):584-594.e2. Doi: 10.1016/j.adaj.2017.04.002.
63. Ristow O, Rückschloß T, Müller M, Berger M, Kargus S, Pautke C, Engel M, Hoffmann J, Freudlsperger C. Is the conservative non-surgical management of medication-related osteonecrosis of the jaw an appropriate treatment option for early stages? A long-term single-center cohort study. *J Craniomaxillofac Surg.* 2019 Mar;47(3):491-499. Doi: 10.1016/j.jcms.2018.12.014.
64. Groetz KA, P.J.-U., Al-Nawas B, Bisphosphonat-assoziierte Kiefernekrose (BPONJ) und andere Medikamenten-assoziierte Kiefernekrosen. S3-Leitlinie 007/091: Antiresorptiva-assoziierte Kiefernekrosen (AR-ONJ). Aktueller Stand: 12/2018. Available on: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/007-091l_S3_Antiresorptiva-assoziierte-Kiefernekrosen-AR-ONJ_2018-12.pdf
65. Ristow O, Otto S, Troeltzsch M, Hohlweg-Majert B, Pautke C. Treatment perspectives for medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ). *J Craniomaxillofac Surg.* 2015 Mar;43(2):290-3. Doi: 10.1016/j.jcms.2014.11.014.
66. Cassinello Espinosa, J., González Del Alba Baamonde, A., Rivera Herrero, F., Holgado Martín, E., & SEOM (Spanish Society of Clinical Oncology). (2012). SEOM guidelines for the treatment of bone metastases from solid tumours. *Clinical & Translational Oncology : Official Publication of the Federation of Spanish Oncology Societies and of the National Cancer Institute of Mexico*, 14(7), 505–511. <https://doi.org/10.1007/s12094-012-0832-0>.
67. Grávalos, C., Rodríguez, C., Sabino, A., Seguí, M., Virizuela, J. A., Carmona, A., ... Martín, M. (2016). SEOM Clinical Guideline for bone metastases from solid tumours (2016). *Clinical and Translational Oncology*, 18(12), 1243–1253. <https://doi.org/10.1007/s12094-016-1590-1>
68. Anderson, K., Ismaila, N., Flynn, P. J., Halabi, S., Jagannath, S., Ogaily, M. S., ... Kyle, R. A. (2018). JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY Role of Bone-Modifying Agents in Multiple Myeloma: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol*, 36, 812–818. <https://doi.org/10.1200/JCO>

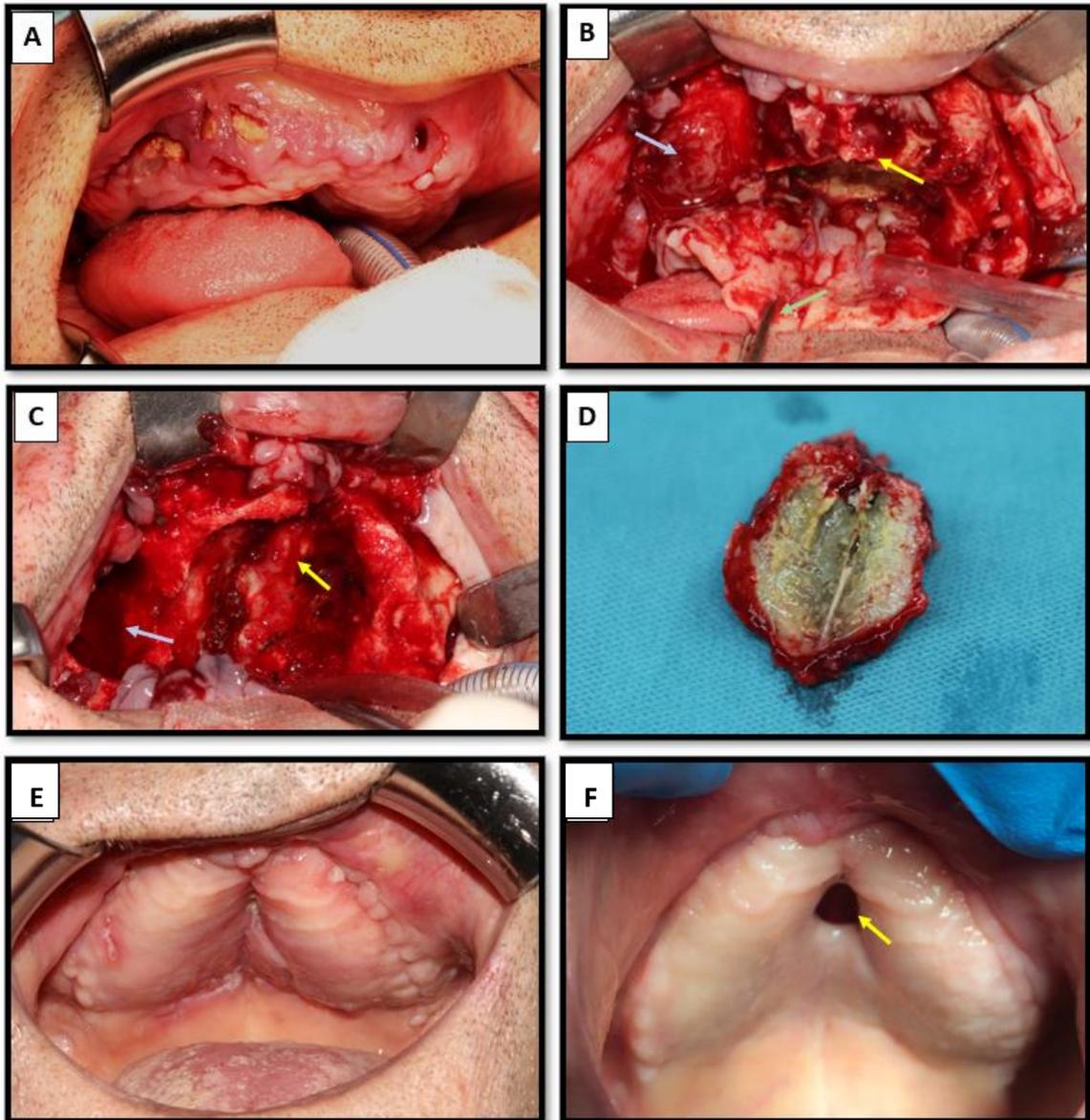
69. Limones, A., Sáez-Alcaide, L., Díaz-Parreño, S., Helm, A., Bornstein, M., & Molinero-Mourelle, P. (2020). Medication-related osteonecrosis of the jaws (MRONJ) in cancer patients treated with denosumab VS. zoledronic acid: A systematic review and meta-analysis. *Medicina Oral, Patología Oral y Cirugía Bucal*, 25(3), e326–e336. <https://doi.org/10.4317/medoral.23324>
70. Otto, S., Aljohani, S., Fliefel, R., Ecke, S., Ristow, O., Burian, E., ... Ehrenfeld, M. (2021). Infection as an Important Factor in Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw (MRONJ). *Medicina*, 57(5), 463. <https://doi.org/10.3390/medicina57050463>
71. Nicolatou-Galitis O, Razis E, Galiti D, Galitis E, Labropoulos S, Tsimpidakis A, Sgouros J, Karampeazis A, Migliorati C. Periodontal disease preceding osteonecrosis of the jaw (ONJ) in cancer patients receiving antiresorptives alone or combined with targeted therapies: report of 5 cases and literature review. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2015 Dec;120(6):699-706. Doi: 10.1016/j.oooo.2015.08.007.

ANEXO I

ANEXO I

CASO 1: MRONJ extensa de maxilar superior.

Cohorte B, estadio III, tratamiento quirúrgico inicial, curación completa.



Descripción:

Paciente varón de 55 años con antecedente de tratamiento con altas dosis de Zolendronato, secundario a un mieloma múltiple.

A: exposición ósea extensa en maxilar superior que afecta ambos cuadrantes, correspondiente a un **estadio III**.

B: imagen intraoperatoria donde, tras la elevación de los colgajos vestibular y palatino (flecha verde), se constata destrucción completa de la arcada en primer cuadrante reemplazado completamente por tejido de granulación (flecha azul), y secuestro completo y móvil del paladar duro (flecha amarilla).

C: imagen intraoperatoria tras cirugía resectiva ultrasónica donde se observa hueso remanente macroscópicamente vital, amplia comunicación orosinusal en primer cuadrante (flecha azul) y el suelo de las fosas nasales compuesto únicamente por el periostio palatino y la mucosa nasal (flecha amarilla).

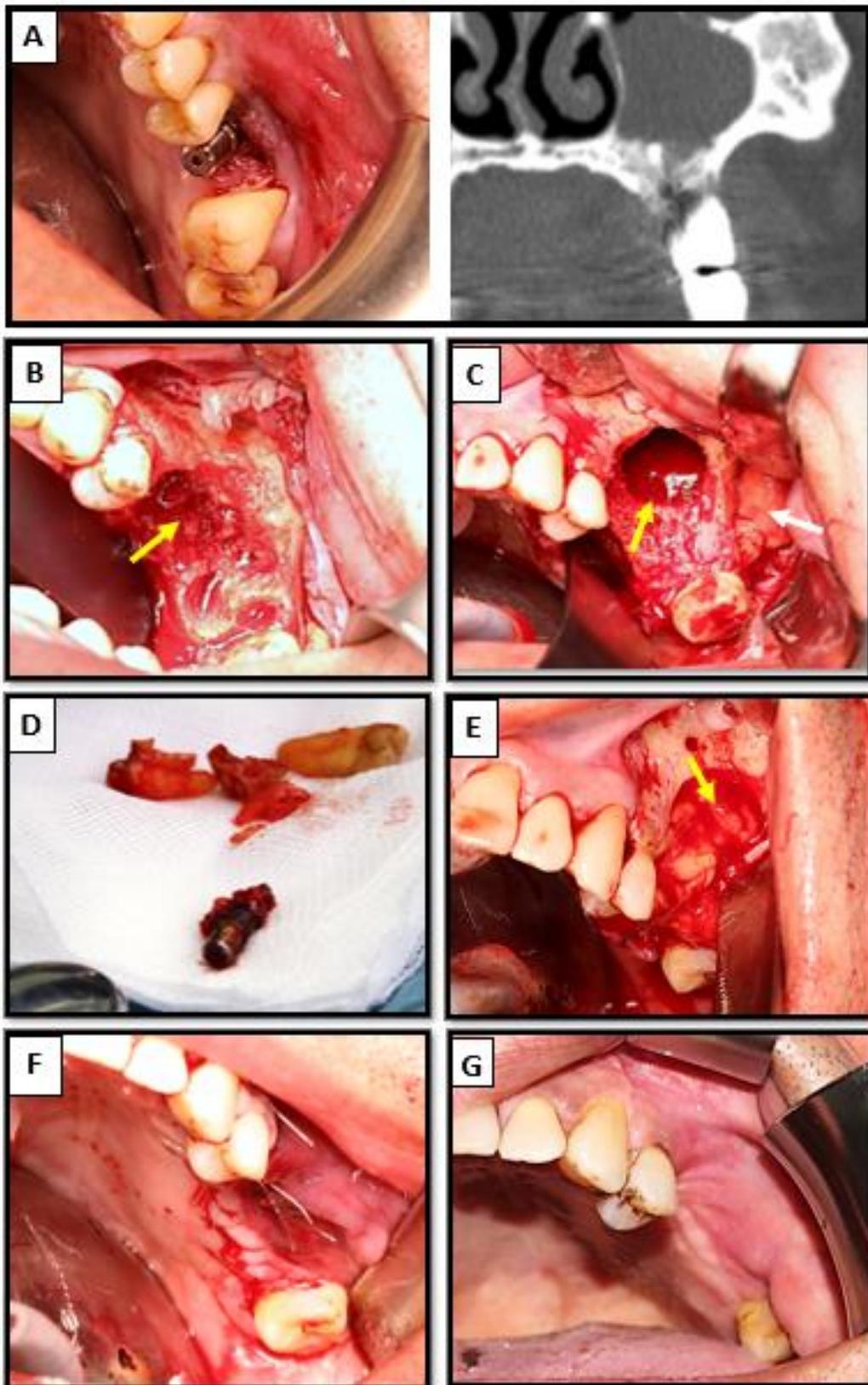
D: imagen de pieza intraoperatoria correspondiente al secuestro completo del paladar duro.

E: control postoperatorio a las 2 semanas previo a la retirada de puntos donde se observa completa cobertura mucosa en ausencia de exposición ósea o síntomas (curación).

D: control a los 6 meses postoperatorios donde se observa estabilidad mucosa en ausencia de síntomas (curación). La pequeña comunicación oronasal residual (flecha amarilla) corresponde a 1 de las 4 complicaciones observadas en la cohorte B.

CASO 2: MRONJ localizada de maxilar superior.

Cohorte B, estadio III, tratamiento quirúrgico inicial, curación completa.



Descripción:

Paciente varón de 53 años con antecedente de tratamiento con altas dosis de Zolendronato EV, secundario a un mieloma múltiple.

A: fístula intraoral secundaria a peri implantitis en segundo cuadrante. A simple vista, impresiona una lesión pequeña y sin secreción purulenta, por lo que podría confundirse con un estadio I. No obstante, en el TAC se aprecia extensión al seno maxilar, por lo que corresponde en realidad a un **estadio III**.

B: imagen intraoperatoria donde, tras la elevación del colgajo vestibular y la retirada del implante y las piezas circundantes, se observa abundante tejido de granulación que comunica al seno maxilar.

C: imagen intraoperatoria tras cirugía resectiva ultrasónica donde se observa hueso remanente macroscópicamente vital, junto a comunicación orosinusal (flecha amarilla). En el extremo derecho de la imagen se insinúa la bola de Bichat que se transposicionará para cerrar la comunicación (flecha blanca)

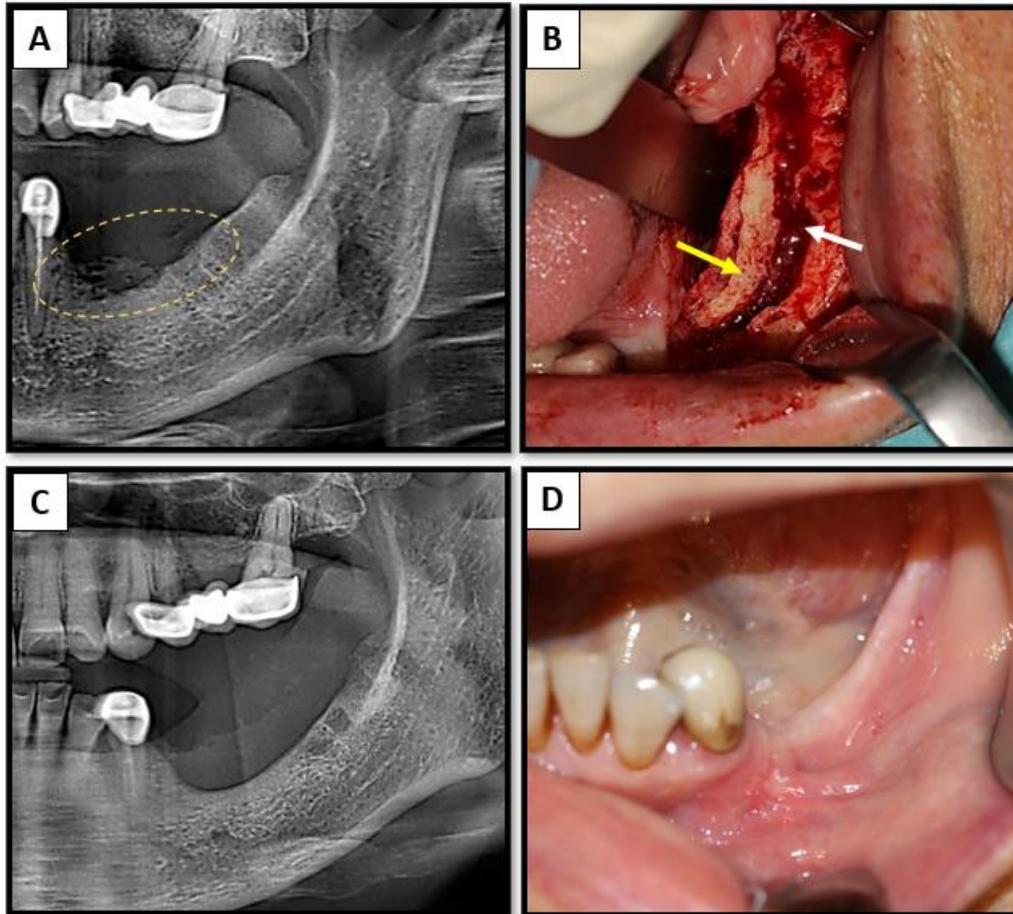
D: imagen intraoperatoria del implante con el secuestro óseo y las piezas retiradas

E: imagen intraoperatoria de la herida tras el cierre mucoperióstico en dos planos sin tensión.

D: Control a los 3 meses postoperatorios donde se observa completa curación mucosa en ausencia de síntomas.

CASO 3: MRONJ localizada de mandíbula.

Cohorte B, estadio I, tratamiento quirúrgico inicial, curación completa.



Descripción:

Paciente mujer de 63 años con antecedente de tratamiento con bajas dosis de alendronato vía oral durante 5 años para el tratamiento de osteoporosis. Clínicamente presentaba pequeña exposición ósea en tercer cuadrante, asintomática al momento del diagnóstico (**MRONJ estadio I**).

A: ortopantomografía al diagnóstico donde se observa esclerosis del hueso alveolar e imagen compatible con secuestro en tercer cuadrante.

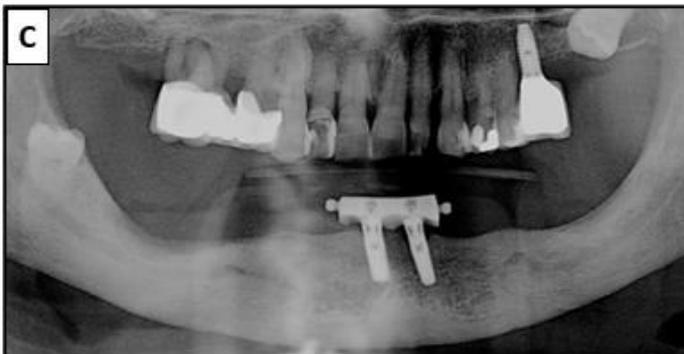
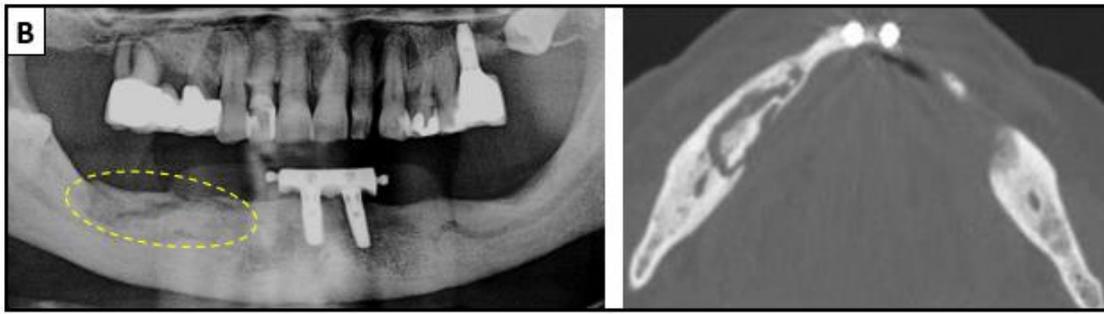
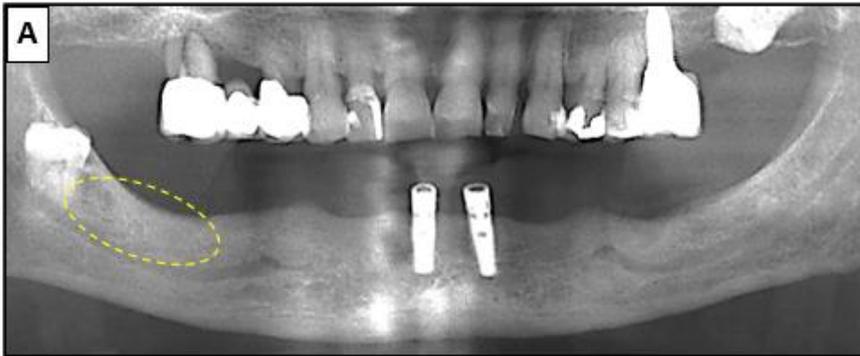
B: imagen intraoperatoria tras la elevación del colgajo mucoperióstico donde se observa abundante tejido de granulación (flecha blanca) y un secuestro óseo por lingual (flecha amarilla).

C: ortopantomografía a los 6 meses postoperatorios tras cirugía resectiva ultrasónica donde se observa osificación completa con adecuada corticalización.

D: control clínico a los 12 meses postoperatorios de cirugía resectiva ultrasónica con curación completa y estabilidad mucosa. La comparación con la radiografía permite apreciar la **completa correlación clínico-radiológica**.

CASO 4: MRONJ localizada de mandíbula.

Cohorte B, estadio I, tratamiento conservador inicial con progresión radiológica silente y curación completa tras rescate quirúrgico.



Descripción:

Paciente de 76 años con antecedente de tratamiento con bajas dosis de alendronato vía oral durante 6 años para el tratamiento de osteoporosis. Al momento del diagnóstico, clínicamente presentaba un estadio I con fístula en cuarto cuadrante. Recibió 13 meses de tratamiento conservador inicial en los que presentó 2 reagudizaciones infecciosas (up-staging) manejadas con antibióticos sistémicos.

A: ortopantomografía al diagnóstico donde, como único hallazgo, se observa leve esclerosis del hueso alveolar en la zona de la exposición ósea.

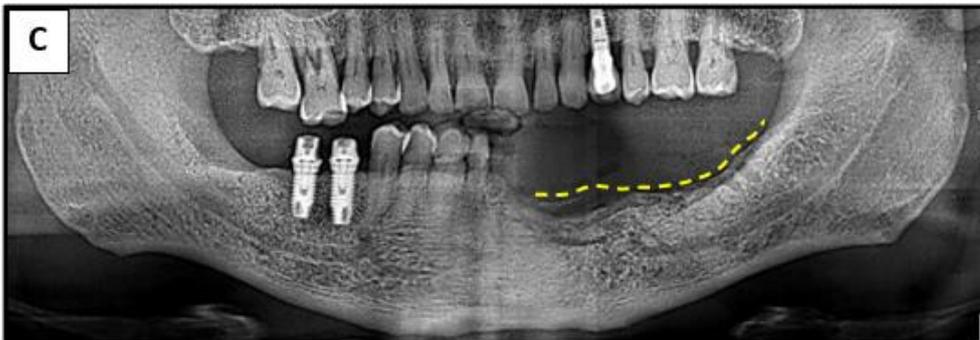
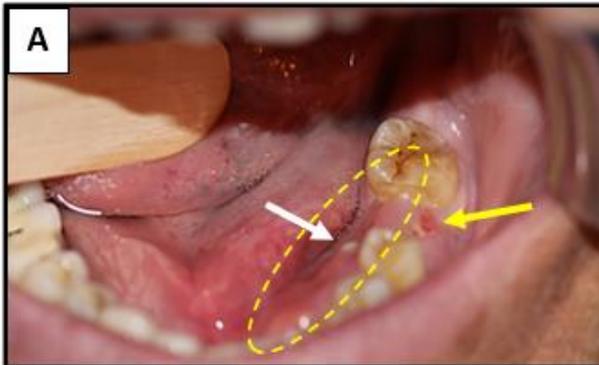
B: ortopantomografía (izquierda) y TC (derecha) tras 13 meses de tratamiento conservador donde se observa evidente progresión radiológica con formación de un sequestro óseo. La paciente había tenido dos reagudizaciones infecciosas, pero al momento de la realización de estos estudios, se encontraba en estadio I con la fístula asintomática.

C: ortopantomografía a los 2 meses del rescate quirúrgico con cirugía resectiva ultrasónica, clínicamente con curación de enfermedad.

D: ortopantomografía a los 12 meses de la cirugía de rescate donde se observa osificación completa con adecuada corticalización.

CASO 5: MRONJ localizada de mandíbula con afectación radiológica extensa.

Cohorte B, estadio II, tratamiento conservador inicial con progresión clínica y rescate quirúrgico a los 4 meses del tratamiento conservador. Persistencia de enfermedad tras cirugía y curación completa tras una segunda intervención.



Descripción:

Paciente varón de 62 años con antecedente de tratamiento con altas dosis de denosumab secundario a adenocarcinoma de próstata. Al momento del diagnóstico, presentaba clínicamente una fístula en cresta alveolar de 3er cuadrante con descarga purulenta (estadio II).

A: progresión clínica tras 6 meses de tratamiento conservador con aparición de nueva fístula por lingual, con descarga purulenta e inflamación persistente de mucosa lingual y suelo de boca. La flecha amarilla corresponde a la fístula inicial al momento del diagnóstico.

B: reconstrucción panorámica de CB-CT correspondiente al momento de la progresión clínica (*figura A*).

C: ortopantomografía a los 4 meses de la cirugía de rescate, en contexto de persistencia clínica postoperatoria por lingual. En la radiografía se observa la persistencia de un patrón irregular y apollillado en la cresta alveolar.

D: ortopantomografía a los 6 meses de la segunda intervención en contexto de curación clínica, donde se observa resolución completa del patrón apollillado y un hueso regular, con corticalización y osificación prácticamente completa.

ANEXO II

GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA PARA EL TRATAMIENTO DE LA
OSTEONECROSIS DE LOS MAXILARES ASOCIADA A
MEDICAMENTOS (MRONJ)

TRATAMIENTO DE LA OSTEONECROSIS DE LOS
MAXILARES ASOCIADA A MEDICAMENTOS (MRONJ)

CIRUGÍA ORAL Y MAXILOFACIAL

Id. 6760 - Versión 01 – 14/2/2022





AUTORES

Zárate González, Juan Martín. Especialista en Cirugía Oral y Maxilofacial.
Espinosa Calleja, Pablo. Facultativo especialista de área en Cirugía Oral y Maxilofacial.
Pastor Fortea, María Josefa. Facultativa especialista de área en Cirugía Oral y Maxilofacial.
García-Moris García, Ignacio. Odontólogo

APROBACIÓN

Lasa Menéndez, Víctor Alejandro. Jefe de servicio de en Cirugía Oral y Maxilofacial..

Victor Alejandro  Firmado digitalmente por Victor
Alejandro Lasa Menéndez

Lasa Menéndez  Fecha: 2022.02.17 13:02:52

TRATAMIENTO DE LA OSTEONECROSIS DE LOS MAXILARES ASOCIADA A MEDICAMENTOS (MRONJ)

CIRUGÍA ORAL Y MAXILOFACIAL

Id. 6760 - Versión 01 – 14/2/2022



MODIFICACIONES

VERSIÓN	FECHA	DESCRIPCIÓN
01	14/2/2022	Primera edición.



Tabla de contenido

1.	INTRODUCCIÓN.....	6
2.	OBJETIVOS.....	6
3.	ALCANCE.....	6
4.	APARTADO 1. DEFINICIÓN DE CASO DE OSTENECROSIS DE LOS MAXILARES RELACIONADA CON MEDICAMENTOS (MRONJ) Y ESTADIAJE.....	8
5.	APARTADO 2. MANEJO Y TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD ESTABLECIDA	8
6.	BIBLIOGRAFÍA Y WEBGRAFÍA	11



1. Introducción

La osteonecrosis de los maxilares asociada a medicamentos (MRONJ) es una complicación grave que afecta a pacientes que reciben terapias antirresortivas, como bifosfonatos y denosumab para el tratamiento de la osteoporosis, así como de las metástasis óseas y las lesiones líticas del mieloma múltiple.

Esta complicación también se encuentra asociada a terapias antiangiogénicas, siendo la población oncológica la más afectada. El espectro clínico varía desde pequeñas lesiones localizadas y asintomáticas hasta extensas áreas de necrosis con destrucción ósea severa y grave afectación de la calidad de vida.

El tratamiento de la enfermedad establecida continúa siendo un tema controvertido. Las recomendaciones de tratamiento de la American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons (AAOMS) y de la Sociedad Española de Cirugía Oral y Maxilofacial, Cabeza y Cuello (SECOMCyC) incluyen como primera opción de tratamiento un tratamiento conservador. Conciben la enfermedad como un cuadro crónico e incurable, donde el objetivo del tratamiento es la paliación de los síntomas y evitar la progresión de la enfermedad. La cirugía queda relegada a los casos refractarios, y siempre optando por la intervención más conservadora posible.

No obstante, en los últimos años ha surgido vasta evidencia acerca de las ventajas del tratamiento quirúrgico, especialmente con la cirugía resectiva ultrasónica, con resultados mucho más predecibles y tasas de curación cercanas al 90%.

En consecuencia, la posibilidad de un tratamiento quirúrgico efectivo debería ser ofrecido a todos los pacientes con MRONJ, independientemente del estadio. Este hecho ya ha sido reconocido por diversas sociedades científicas, por lo que resulta evidente, que las recomendaciones vigentes de la AAOMS y la SECOMCyC precisan ser revisadas y actualizadas en forma inminente.

La siguiente guía de práctica clínica ha sido confeccionada por el Servicio de Cirugía Oral y Maxilofacial tras una revisión exhaustiva de la literatura, y por los resultados derivados de los proyectos de investigación llevados a cabo en nuestro servicio desde el año 2018, que demuestran elevadas tasas de curación al aplicar cirugía resectiva ultrasónica como primera opción de tratamiento tras realizar el diagnóstico de MRONJ, en comparación con los pobres resultados obtenidos por un tratamiento conservador que es todavía recomendado por las principales sociedades de Cirugía Oral y Maxilofacial.

2. Objetivos

El objetivo principal de este documento es el siguiente:

Ofrecer a los pacientes diagnosticados de osteonecrosis de los maxilares asociada a medicamentos (MRONJ), independientemente de su estadio, una cirugía resectiva ultrasónica como primera opción de tratamiento tras el diagnóstico del proceso, siempre y cuando cumplan las condiciones suficientes para someterse al procedimiento quirúrgico, dejando el tratamiento conservador para aquellos casos que no puedan ser tratados mediante cirugía resectiva ultrasónica por las condiciones del paciente.

3. Alcance

3.1 *Ámbito de aplicación y profesionales implicados*

Todos los facultativos especialistas en Cirugía Oral y Maxilofacial y los Odontólogos del Hospital Universitari Son Espases.



3.2 *Población diana*

Todos los pacientes diagnosticados de osteonecrosis de los maxilares relacionadas con medicamentos (MRONJ) que puedan ser tratados mediante cirugía.



4. Apartado 1. Definición de caso de Osteonecrosis de los maxilares relacionada con medicamentos (MRONJ) y estadiaje

Se mantiene la definición de caso propuesta por la American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons (AAOMS):

- i. Presencia de hueso expuesto o fístula (intra o extraoral) que comunica a hueso en el área de los maxilares por un periodo mayor a 8 semanas,
- ii. en un paciente con antecedente de tratamiento antirresortivo o antiangiogénico actual o pasado,
- iii. y en ausencia de radioterapia previa de cabeza y cuello o metástasis óseas en los maxilares.

ESTADIO MRONJ	Definición
Paciente en riesgo	Paciente con antecedente de tratamiento antirresortivo actual o pasado.
Estadio 0 (sin exposición)	Ausencia de hueso expuesto o fístula. Síntomas o hallazgos radiológicos inespecíficos (*).
Estadio I	Hueso expuesto o fístula en paciente asintomático y sin signos de infección.
Estadio II	Hueso expuesto o fístula con signos de infección (dolor, eritema o secreción purulenta)
Estadio III	Enfermedad que se extiende más allá del hueso alveolar (basal mandibular, seno maxilar, fosas nasales, hueso malar) que resulta en fractura patológica, fístula extraoral, comunicación oronasal u orosinusal, u osteólisis de la basal mandibular o el suelo del seno maxilar/fosas nasales.

(*) Síntomas: odontalgia no explicable por patología dental, dolor mandibular o sinusal, alteraciones neuro sensitivas, movilidad de dientes no explicable por enfermedad periodontal, fístula periodontal o periapical no asociada a necrosis pulpar causada por traumatismos, caries o restauraciones.

Hallazgos radiotóxicos: reabsorción de hueso alveolar no explicable por enfermedad periodontal crónica, esclerosis o falta de osificación en lechos de exodoncia, esclerosis del hueso alveolar o basilar circundante, engrosamiento de la lámina dura, engrosamiento o adelgazamiento del ligamento periodontal.

5. Apartado 2. Manejo y tratamiento de la enfermedad establecida

Consideraciones generales:

1. Se valorará el paciente en consultas externas de cirugía maxilofacial y se estadiificará clínicamente.
2. Todos los pacientes se estudiarán con Ortopantomografía y CB-CT para valorar extensión real de la enfermedad.
3. Considerar inclusión de pacientes con estadios I y II en proyecto de investigación (protocolo C1-202-17; 1B 3659/18 PI).
4. El manejo conservador se asocia a cronicidad de la enfermedad, baja probabilidad de curación, reagudizaciones frecuentes y altas tasas de progresión de enfermedad.



5. Se desaconseja la cirugía conservadora tradicional, legrado (con o sin PRP) y secuestrectomía, ya que no aporta mejores resultados que el tratamiento conservador en términos de curación.
6. El tratamiento quirúrgico con el protocolo estandarizado de cirugía resectiva ultrasónica es capaz de alcanzar la curación en el 94% de los pacientes, acortar al mínimo la duración de la enfermedad y ha demostrado ser más seguro que el legrado convencional. Se considera el tratamiento de elección en todos los pacientes cuando el objetivo sea la curación de la enfermedad, independientemente del estadio.

Elección del tipo de tratamiento:

1. Estadio O
 - a. Estos pacientes no precisan un tratamiento específico..
 - b. Aplican las mismas recomendaciones que en la población de alto riesgo (apartado 3.2)
2. Estadios I, II
 - a. Se explicará al paciente las diferencias entre el tratamiento conservador y el tratamiento quirúrgico, dejando claro que el tratamiento quirúrgico es curativo en la mayoría de los pacientes, mientras que el tratamiento conservador lleva a la cronicidad de la enfermedad.
 - b. Cuando el objetivo del tratamiento sea la curación de la enfermedad se recomendará el tratamiento quirúrgico como estrategia de tratamiento inicial.
 - c. Se reservará el tratamiento conservador para aquellos pacientes con enfermedad de base terminal y expectativa de vida corta, y para aquellos pacientes que rechacen ser intervenidos quirúrgicamente.
3. Estadios III
 - a. Considerar valorar por unidad de cirugía reconstructiva aquellos pacientes que presenten enfermedad severa con fractura patológica o afectación extensa de la basal mandibular o el esqueleto del tercio medio facial.

Pautas de tratamiento conservador

Estas pautas se indicarán a todos los pacientes desde el momento del diagnóstico, incluyendo a aquellos incluidos en lista de espera quirúrgica y hasta el momento de la intervención.

1. Suspensión del uso de prótesis o dispositivos intraorales sobre la zona afectada.
2. Educación del paciente y pautas de higiene oral.
3. Analgésicos: Pauta estándar de AINES y paracetamol. Considerar ajuste de pauta analgésica por su médico tratante.
4. Antisépticos tópicos: enjuagues con colutorio de clorhexidina al 0,12% después de cada comida y gel de clorhexidina en la zona de la exposición ósea.
5. Antibióticos sistémicos: en los casos de reagudización infecciosa amoxicilina / ácido clavulánico 875/125 mg cada 8 horas durante 2 semanas. Las personas alérgicas a la penicilina recibieron clindamicina 300 mg cada 8 horas durante 2 semanas o levofloxacina 500 mg / día durante 2 semanas. El tratamiento con ATB sistémico puede prolongarse indefinidamente hasta controlar la infección y los síntomas.
6. Secuestrectomía simple (no quirúrgica) cuando corresponda.

Tratamiento quirúrgico resectivo ultrasónico

1. Todos los pacientes se operarán en quirófano (con ingreso o cirugía ambulatoria) preferentemente bajo anestesia general. Se puede considerar anestesia local y sedación en lesiones muy pequeñas.
2. Se administrará antibiótico terapia oral perioperatoria desde 48 hs antes de la cirugía, hasta la revisión a las dos semanas. Pauta: Amoxicilina-clavulánico 875-125 mg cada 8 hs, o clindamicina 300 mg cada 8 hs en pacientes alérgicos a la penicilina).
3. Protocolo de cirugía resectiva ultrasónica (Figura 1)
 - a. Elevación de amplios colgajos mucoperiosticos, con exposición completa de la zona afecta y circundante.
 - b. Eliminación de secuestros óseo
 - c. Resección con bisturí piezoeléctrico de todo el hueso necrótico, con margen en la zona de transición entre hueso necrótico y hueso sano, exodoncia de las piezas incluidas en la zona enferma.
 - d. Evitar la presencia de contornos óseos agudos que impidan un correcto cierre



- e. Cierre en dos planos, hermético y sin tensión. Considerar periostiotomías y/o colgajos de avance mucoso para asegurar un cierre sin tensión.
- f. Retirada de puntos a las 2 semanas de la intervención.
- g. En lesiones en maxilar superior con comunicación orosinusal tras la resección, asociar colgajo adiposo vascularizado de bola de Bichat debajo del cierre mucoso, para asegurar la obliteración de la comunicación.

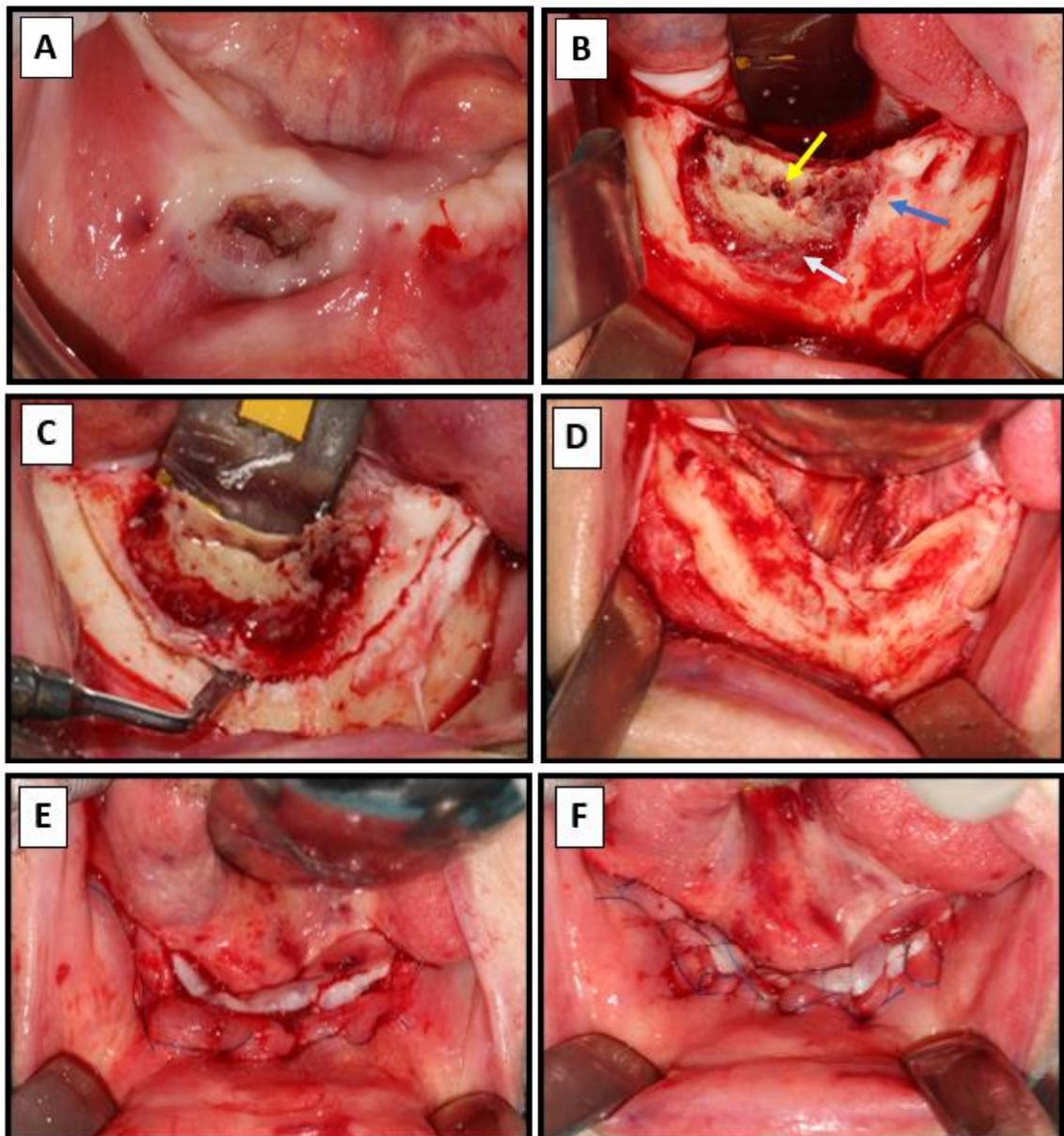


Figura 1



Controles y visitas sucesivas

1. Al mes del diagnóstico
2. Trimestral durante el primer año
3. Los pacientes operados que hayan alcanzado la curación podrán ser dados de alta tras 12 meses de seguimiento y estabilidad mucosa.
4. Los pacientes con reagudizaciones infecciosas en los que se indique un ciclo de antibióticos se revalorarán a las 2 semanas.
5. Se realizará control radiológico con OPG a los 3, 6, 12 y 18 meses. En los pacientes con progresión clínica se solicitará un CB-CT.

6. Bibliografía y webgrafía

1. Ruggiero SL, Dodson TB, Fantasia J, Goodday R, Aghaloo T, Mehrotra B, O'Ryan F (2014) American association of oral and maxillofacial surgeons position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw-2014 update. *J Oral Maxillofac Surg* 72:1938-1956. <https://doi.org/10.1016/j.joms.2014.04.031>.
2. Aparecida Cariolato F, Carelli J, de Campos Moreira T, Pietrobon R, Rodrigues C, Bonilauri Ferreira AP. Recommendations for the Prevention of Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw: A Systematic Review. *J Evid Based Dent Pract*. 2018 Jun;18(2):142-152. Doi: 10.1016/j.jebdp.2017.11.002.
3. Japanese Allied Committee on Osteonecrosis of the Jaw, Yoneda T, Hagino H, Sugimoto T, Ohta H, Takahashi S, Soen S, Taguchi A, Nagata T, Urade M, Shibahara T, Toyosawa S. Antiresorptive agent-related osteonecrosis of the jaw: Position Paper 2017 of the Japanese Allied Committee on Osteonecrosis of the Jaw. *J Bone Miner Metab*. 2017 Jan;35(1):6-19. Doi: 10.1007/s00774-016-0810-7. Epub 2016 Dec 29. Erratum in: *J Bone Miner Metab*. 2017 Jan;35(1):20. <https://doi.org/10.1620/tjem.247.75>.
4. Schiodt M, Otto S, Fedele S, Bedogni A, Nicolatou-Galitis O, Guggenberger R, Herlofson BB, Ristow O, Kofod T. Workshop of European task force on medication-related osteonecrosis of the jaw-Current challenges. *Oral Dis*. 2019 Oct;25(7):1815-1821. Doi: 10.1111/odi.13160.
5. Heufelder MJ, Hendricks J, Remmerbach T, Frerich B, Hemprich A, Wilde F: Principles of oral surgery for prevention of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2014;117: 429-43. <https://doi.org/10.1016/h0000.2012.08.442>
6. Campisi G, Mauceri R, Bertoldo F, Bettini G, Biasotto M, Colella G, Consolo U, Di Fede O, Favia G, Fusco V, Gabriele M, Lo Casto A, Lo Muzio L, Marcianó A, Mascitti M, Meleti M, Mignogna MD, Oteri G, Panzarella V, Romeo U, Santarelli A, Vescovi P, Marchetti C, Bedogni A. Medication-Related Osteonecrosis of Jaws (MRONJ) Prevention and Diagnosis: Italian Consensus Update 2020. *Int J Environ Res Public Health*. 2020 Aug 18;17(16):5998. Doi: 10.3390/ijerph17165998.
7. Bedogni A, Fedele S, Bedogni G, Scoletta M, Favia G, Colella G, Agrillo A, Bettini G, Di Fede O, Oteri G, Fusco V, Gabriele M, Ottolenghi L, Valsecchi S, Porter S, Petrucci M, Arduino P, D'Amato S, Ungari C, Fung Polly PL, Saia G, Campisi G. Staging of osteonecrosis of the jaw requires computed tomography for accurate definition of the extent of bony disease. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2014 Sep;52(7):603-8. <https://doi.org/10.1016/j.bjonns.2014.04.009>
8. Mücke T, Koschinski J, Deppe H, Wagenpfeil S, Pautke C, Mitchell DA, Wolff KD, Hózl F. Outcome of treatment and parameters influencing recurrence in patients with bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2011 May;137(5):907-13. Doi: 10.1007/s00432-010-0953-1.
9. Lesclous P, Grabar S, Abi Najm S, Carrel J-P, Lombardi T, Saffar J-L, 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
10. Ruggiero SL, Kohn N. Disease Stage and Mode of Therapy Are Important Determinants of Treatment Outcomes for Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw. *J Oral Maxillofac Surg*. 2015 Dec;73(12): 94-100. Doi:10.1016/j.joms.2015.09.024.
11. 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 Mar;25(2):497-507. Doi: 10.1111/odi.12992.
12. Otto S, Ristow O, Pache C, Troeltzsch M, Fliefel R, Ehrenfeld M, Pautke C. Fluorescence-guided surgery for the treatment of medication-related osteonecrosis of the jaw: A prospective cohort study. *J Craniomaxillofac Surg*. 2016 Aug;44(8):1073-80. Doi: 10.1016/j.jcms.2016.05.018.



13. Ristow O, RückschloR T, Bodem J, Berger M, Bodem E, Kargus S, Engel M, Hoffmann J, Freudlsperger C. Double-layer closure techniques after bone surgery of medication-related osteonecrosis of the jaw - A single center cohort study. *J Craniomaxillofac Surg.* 2018 May;46(5):815-824. Doi: 10.1016/j.jcms.2018.03.005.
14. Lee LW, Hsiao SH, Chen LK. Clinical treatment outcomes for 40 patients with bisphosphonates-related osteonecrosis of the jaws. *J Formos Med Assoc.* 2014 Mar;113(3):166-72. Doi: 10.1016/j.jfma.2012.04.010.
15. Hayashida S, Soutome S, Yanamoto S, Fujita S, Hasegawa T, Komori T, Kojima Y, Miyamoto H, Shibuya Y, Ueda N, Kirita T, Nakahara H, Shinohara M, Umeda M. Evaluation of the Treatment Strategies for Medication- Related Osteonecrosis of the Jaws (MRONJ) and the Factors Affecting Treatment Outcome: A Multicenter Retrospective Study with Propensity Score Matching Analysis. *J Bone Miner Res.* 2017 Oct;32(10):2022-2029. Doi: 10.1002/jbmr.3191.
16. El-Rabbany M, Sgro A, Lam DK, Shah PS, Azarpazhooh A. Effectiveness of treatments for medication-related osteonecrosis of the jaw: A systematic review and meta-analysis. *J Am Dent Assoc.* 2017 Aug;148(8):584- 594.e2. Doi: 10.1016/j.adaj.2017.04.002.
17. Ristow O, Rückschloß T, Müller M, et al. Is the conservative non-surgical management of medication-related osteonecrosis of the jaw an appropriate treatment option for early stages? A long-term single-center cohort study. *J Craniomaxillofac Surg.* 2019;47(3):491-499. doi:10.1016/j.jcms.2018.12.014
18. Nicolatou-Galitis O, Razis E, Galiti D, et al. Periodontal disease preceding osteonecrosis of the jaw (ONJ) in cancer patients receiving antiresorptives alone or combined with targeted therapies: report of 5 cases and literature review. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2015;120(6):699-706. doi:10.1016/j.oooo.2015.08.007
19. Ristow O, Otto S, Troeltzsch M, Hohlweg-Majert B, Pautke C. Treatment perspectives for medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ). *J Craniomaxillofac Surg.* 2015;43(2):290-293. doi:10.1016/j.jcms.2014.11.014