

ARTÍCULO ORIGINAL

Osteonecrosis Maxilar asociada a bifosfonatos en Cali, Colombia

Osteonecrosis of the jaw associated to biphosponates in Cali-Colombia

Miguel Evelio León Arcila ¹  | Carlos Humberto Valencia Llano ² 



ACCESO ABIERTO

¹ Universidad del Valle,
Facultad de Salud,
Escuela de Odontología,
Departamento de Cirugía
Oral y Maxilofacial.

² Universidad del Valle,
Facultad de Salud,
Escuela de Odontología,
Grupo de Investigación de
Biomateriales,
Departamento de Cirugía
Oral y Maxilofacial, Cali,
Colombia.

Citación

León-Arcila ME, Valencia Llano, CH. Osteonecrosis maxilar asociada a bifosfonatos en Cali, Colombia. *Rev Estomatol.* 2019;27(2):11-18. DOI: 10.25100/re.v27.i.9374

Correspondencia

Miguel Evelio León.
Universidad del Valle. Calle
4b # 36b-00 Edificio 132.
Email:
miguel.leon@correounivalle.
edu.co

Copyright:

© Universidad del Valle.



RESUMEN

Objetivo: Caracterizar pacientes con osteonecrosis de maxilar asociada a bifosfonatos (BRONJ), atendidos en la ciudad de Cali, Colombia.

Materiales y Métodos: Se realizó una encuesta estructurada a 32 cirujanos maxilofaciales de la ciudad de Cali, Colombia, donde se preguntó sobre diferentes tópicos relacionados con pacientes afectados y desarrollo de la patología como edad y género de los pacientes, tipo de medicamento, tiempo de administración, hueso expuesto, etc.

Resultados: Treinta y dos cirujanos maxilofaciales respondieron la encuesta con un total de 8 casos (mujeres= 6; hombres= 2), la edad >44 años; 4 de los tratamientos con bifosfonatos fueron de prescripción oral y 4 intravenoso. La mayor parte de los casos de osteonecrosis se presentaron en mandíbula (88%) y 6 casos (75%) presentaron exposición de hueso.

Conclusiones: La osteonecrosis asociada a bifosfonatos es una situación que todavía se presenta, es necesario que la comunidad de pacientes y el personal de salud conozcan más sobre esta situación.

PALABRAS CLAVE

Bifosfonatos, necrosis, maxilar, BRONJ, osteoclastogenesis.

ABSTRACT

Aim: To characterize patients with osteonecrosis in the maxilla associated to bisphosphonate (BRONJ), from Cali, Colombia.

Materials and Methods: A structured survey was conducted of 32 maxillofacial surgeons from the city of Cali, Colombia, where different topics related to affected patients and the development of the pathology such as age and gender of patients, type of medication, time of study were asked. administration, exposed bone, etc.

Results: Thirty-two maxillofacial surgeons answered the survey with a total of 8 cases, it was found that 6 corresponded to women and 2 to men and the age was over 44 years; 4 of the treatments were oral prescription and 4 intravenous; the majority of cases were presented in the jaw (88%) and 6 cases (75%) presented bone exposure.

Conclusions: Osteonecrosis associated with bisphosphonates is a situation that still occurs and could increase its incidence due to the increase in the number of prescriptions for osteoporosis medications, it is necessary that the patient community and health staff know More about this situation.

KEYWORDS

Bisphosphonates, maxillary necrosis, bisphosphonates, BRONJ, osteoclastogenesis.

INTRODUCCIÓN

Los bifosfonatos (BP) son una familia de medicamentos comúnmente usados para tratamiento de la osteoporosis, neoplasias malignas y mieloma múltiple¹, se consideran análogos sintéticos de los pirofosfatos inorgánicos, con gran afinidad por el calcio presente en la matriz ósea extracelular^{2,3}.

Como mecanismo general se ha propuesto que los BP producen inhibición de la osteoclastogénesis lo que produce disminución en la reabsorción ósea, sin embargo a largo plazo su acumulación lleva a fagocitosis e inducción de apoptosis en osteoclastos¹ y a pesar de que no ha sido muy estudiado el mecanismo también parece afectar el ciclo celular del osteoblasto y del osteocito⁴.

Actualmente los BP son considerados la mejor alternativa para prevenir y tratar la osteoporosis; la osteoporosis es considerada un problema de salud pública con una prevalencia del 30%-50% en mujeres postmenopáusicas⁵, solamente en los Estados Unidos de América se prescribieron 14.7 millones de fórmulas de BP para prevención o tratamiento de la osteoporosis, en el año 2012⁶.

Los BP fueron introducidos como medicamentos para tratar la osteoporosis desde el año 2003 y su uso se ha incrementado dramáticamente en los últimos años debido también a la extensión al manejo de otras patologías⁵, actualmente se considera que para la población inglesa el consumo de BP orales tiene un riesgo 6 a 8 veces mayor de ingresar a un hospital por Osteonecrosis Maxilar asociada a Bifosfonato⁷; así mismo se ha reportado un incremento de osteonecrosis maxilar asociada a medicamentos para la población Japonesa¹ y China⁸.

El tratamiento con BP se ha asociado con algunas complicaciones, siendo las más comunes las de fase aguda como mialgia, fiebre y trastornos gastrointestinales, que afectan tanto a pacientes adultos como a jóvenes y niños, sin embargo la osteonecrosis maxilar solo se ha reportado en pacientes adultos⁹.

La osteonecrosis maxilar asociada a bifosfonatos (MRNOJ por sus siglas en inglés) o BRONJ de acuerdo con las recomendaciones de la Asociación Americana de Cirujanos Orales y Maxilofaciales (AAOMS) es una complicación severa que se puede presentar en pacientes que han recibido o están recibiendo terapia antiresorptiva. La AAOMS define a la BRONJ como exposición de hueso en la región maxilofacial sin resolución por más de 8 semanas en pacientes tratados con medicamentos antiresorptivos y/o un agente antiangiogénico, sin haber recibido tratamiento de irradiación en los maxilares^{10,11}.

El primer reporte de BRONJ fue realizado en el año 2003 en pacientes bajo tratamiento intravenoso¹, pero posteriormente se reportó para pacientes que consumían bifosfonatos en forma oral¹²; Se ha determinado que la prevalencia para pacientes con prescripción oral es del 0.024% y para prescripción intravenosa es del 2.8%¹³; de acuerdo con otros reportes para el consumo vía oral estaría entre el 1% y el 4%, mientras que la forma intravenosa sería del 1% al 11%¹⁴.

A pesar de que han transcurrido más de 15 años de la descripción de esta patología y de miles de investigaciones sobre el tema todavía falta claridad sobre su patogénesis^{15,16}, llegándose incluso a proponer la posibilidad de un factor genético asociado a un polimorfismo³.

Se han propuesto varios mecanismos para el desarrollo del BRONJ como una afectación en el

tejido blando que permitiría el ingreso bacteriano y/o la activación de una respuesta inflamatoria¹⁵; también se ha encontrado que la complicación se asocia a la dosis y al tiempo de administración¹⁷.

De acuerdo con la AAOMS el proceso de la BRONJ puede darse en 4 etapas: en la etapa 0 no hay signos o síntomas de osteonecrosis; en la etapa I el hueso está expuesto pero no hay signos de inflamación (olor fétido, inflamación o dolor), en la etapa II el hueso además de estar expuesto presenta signos de inflamación; se considera una tercera etapa con signos y síntomas muy similares a los de la etapa II pero con una extensión que supera el proceso alveolar pudiendo llegar a los bordes de la mandíbula o al seno maxilar^{18,19}; como recomendación de tratamiento para las etapas 0 al II se propone tratamiento conservador con manejo de sintomatología y para la etapa III debridamiento y resección quirúrgica²⁰.

En la etapa cero al no haber signos ni síntomas no hay un tratamiento indicado, pero es necesario, además de reforzar la educación en salud oral¹⁸ desarrollar terapias que permitan controlar la inflamación crónica ya que esta podría ser un factor iniciador²¹, en el caso de extracciones dentales mandatorias también se hace necesario controlar la inflamación crónica para disminuir el riesgo de desarrollar la patología²².

Se ha reportado que las extracciones dentales, implantes dentales, cirugía dental, tratamiento periodontal y trauma ocasionado por prótesis dental pueden iniciar un proceso de BRONJ en pacientes en tratamiento con BP^{23,24}. Ante la relación establecida entre los BP y BRONJ la AAOMS recomienda suspender los BP orales desde 3 meses antes de un tratamiento dental

invasivo y hasta 3 meses después, sin que al parecer exista mayor evidencia científica²⁵, ni resultados clínicos que demuestren su efectividad²⁶.

Los incrementos en las prescripciones de medicamentos para prevenir la osteoporosis ha llevado a la necesidad de que los estudiantes y profesionales de la salud conozcan sobre los diferentes medicamentos asociados al BRONJ y sobre los esquemas de manejo preventivo y de tratamiento^{27,28,29}, al igual que en pacientes que puedan estar a riesgo³⁰.

El objetivo de esta investigación fue realizar una caracterización sobre pacientes con BRONJ atendidos en la ciudad de Cali, Colombia.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó una investigación de tipo descriptivo a partir de una encuesta estructurada donde se les preguntó a 32 cirujanos maxilofaciales de la ciudad de Cali, Colombia sobre experiencia con osteonecrosis maxilar asociada a bifosfonatos.

La encuesta comprendía preguntas sobre información general del paciente (edad y género), duración del tratamiento con bifosfonatos, tipo de bifosfonato, forma de administración, existencia de una patología primaria, exposición o no del maxilar, tratamiento realizado, método de diagnóstico, y sitio donde se presentó la osteonecrosis.

Se utilizaron como criterios para diagnosticar la osteonecrosis maxilar: lesión expuesta de hueso que se desarrollara espontáneamente o posterior a extracción dental en una zona no irradiada, incapacidad de cicatrizar a pesar de un manejo apropiado, terapia con bifosfonatos y ausencia

de metástasis local o de un tumor tipo mieloma, de acuerdo con los criterios de la AAOMS ³¹.

Debido al bajo número de casos positivos reportados el análisis estadístico se limitó a una distribución porcentual.

Treinta y dos cirujanos maxilofaciales respondieron la encuesta con un total de 8 casos distribuidos por género y edad como se muestra en la tabla siguiente.

En la Tabla 2 se presentan los resultados de la encuesta a los 32 cirujanos maxilofaciales que participaron en la investigación.

RESULTADOS

Tabla 1. Distribución por género y edad de pacientes con BONJ.

VARIABLES EVALUADAS	PACIENTES	PORCENTAJE
Género		
Masculino	2	25 %
Femenino	6	75%
Edad (años)		
44-53	4	50%
54-63	1	13%
64-73	1	13%
74-83	2	24%

Tabla 2. Resultados sobre osteonecrosis de maxilar asociada a bifosfonatos (BRONJ).

	PACIENTES	PORCENTAJE
Duración de la terapia con bifosfonatos (años)		
< 1	1	12%
1-5	4	50%
>5	3	38%
Tipo de bifosfonato		
Ácido Ibandronico	4	50%
Alendronato	4	50%
Administración		
Oral	5	63%
Intravenosa	3	37%
Patología primaria		

Osteoporosis	4	50%
Mieloma múltiple	3	38%
Displasia fibrosa	1	12%
Examen clínico		
Expuesto	6	75%
No expuesto	2	25%
Tratamiento para BRONJ		
Cirugía oral	5	63%
Remisión espontánea	3	37%
Método diagnóstico		
Biopsia	3	38%
Examen clínico	5	62%
Sitio donde se presentó		
Maxilar	1	12%
Mandíbula	7	88%
Tratamiento		
Quirúrgico	4	50%
Conservador	4	50%

DISCUSIÓN

Los resultados de este trabajo mostraron que la población afectada fueron principalmente mujeres, mayores de 44 años sin diferencias en la forma de administración (oral vs intravenosa).

La población a riesgo de osteoporosis ha ido en aumento debido al incremento en la expectativa de vida, simultáneamente se ha presentado un incremento en el uso de terapias antiresorptivas¹² y es de esperarse que la incidencia sea mayor en pacientes mujeres por la tendencia a desarrollar osteoporosis., debido también a que desde el año 2003 los bifosfonatos orales han sido recomendados para tratamiento de la osteoporosis⁷.

Sobre el tipo de bifosfonatos, los encuestados hicieron referencia solo a dos tipos de bifosfonatos, sin embargo en futuros estudios se debería tener en cuenta que existen otros medicamentos asociados al BRONJ, diferentes a los BF como los agentes antiresorptivos tipo

Denosumab y anti angiogénicos como Sunitinib y Bevacizumab, entre otros³¹.

La mayoría de los pacientes estuvieron consumiendo BP entre 1 y 5 años previos a la aparición de los sistemas, se ha reportado que el medicamento se acumula en el hueso y tiene una vida media de aproximadamente 10 años¹⁷.

A pesar de que inicialmente BRONJ se asoció a la aplicación de bifosfonatos en forma intravenosa, hoy en día se acepta que dosis pequeñas de estos medicamentos en forma oral para el tratamiento de la osteoporosis también puede relacionarse con la osteonecrosis³², aunque los resultados de las revisiones sistemáticas son menos concluyentes que lo observado para la aplicación intravenosa⁷.

Acercas del tratamiento, la recomendación de la AAOMS para BRONJ es manejo de la sintomatología con administración de antibióticos orales y uso de enjuagues bucales, con debridamiento o resección quirúrgica de

acuerdo a la evolución ³³, en este trabajo los resultados fueron similares para tratamiento quirúrgico y conservador, el tratamiento conservador puede ser efectivo dependiendo de la etapa en que se encuentre el proceso ³⁴; en general se propone que el tratamiento debe ser lo más conservador posible a no ser que el tratamiento quirúrgico sea inevitable ³⁵.

Sobre la exposición o no del hueso, se encontraron 2 casos sin exposición, la mayoría de las definiciones de la condición mencionan el hueso expuesto, sin embargo la AAOMS también acepta situaciones en las que no se observa exposición ³⁶.

CONCLUSIONES

Los resultados del estudio mostraron 8 casos de osteonecrosis reportados en la ciudad de Cali, se observa correspondencia con lo reportado en la literatura sobre mayor número de casos en pacientes de género femenino, mayores de 44 años, con prescripción tanto oral como intravenosa.

La osteonecrosis asociada a bifosfonatos es una situación que todavía se presenta y podría aumentar su incidencia por el aumento que se ha dado en el número de prescripciones de medicamentos para la osteoporosis, es necesario que la comunidad de pacientes y el personal de salud conozcan más sobre esta situación

CONFLICTO DE INTERÉS

El autor no reporta conflictos de interés, este trabajo fue financiado por la Universidad del Valle, Cali, Colombia.

REFERENCIAS

1. Shibahara T, Morikawa T, Yago K, Kishimoto H, Imai Y, Kurita K. National Survey on Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws in Japan. *J Oral Maxillofac Surg* [Internet]. 2018;76(10):2105–12. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.joms.2018.04.009>
2. Gómez, J; Sanders, K; Laguna, F; Montañó C. Osteonecrosis asociada a bifosfonatos: su influencia en la práctica odontológica. *Rev ADM*. 2009;LXV(4):36:44.
3. Guo Z, Cui W, Que L, Li C, Tang X, Liu J. Pharmacogenetics of medication-related osteonecrosis of the jaw: a systematic review and meta-analysis. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2019;49(3):298–309.
4. George EL, Lin YL, Saunders MM. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: a mechanobiology perspective. *Bone Reports* [Internet]. 2018;8:104–9. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.bonr.2018.03.003>
5. Cariolato F, Carelli J, Taís M, Pietrobon R, Rodrigues C, Bonilauri A. Recommendations for the Prevention of Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw: A Systematic Review. *J Evid Based Dent Pract* [Internet]. 2018;18(2):142–52. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jebdp.2017.11.002>
6. Balkhi B, Seoane-Vazquez E, Rodriguez-Monguio R. Changes in the utilization of osteoporosis drugs after the 2010 FDA bisphosphonate drug safety communication. *Saudi Pharm J* [Internet]. 2018;26(2):238–43. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jsps.2017.12.005>
7. Wotton CJ, Green J, Brown A, Armstrong MEG, Floud S, Beral V, *et al*. Use of oral bisphosphonates and risk of hospital admission with osteonecrosis of the jaw: Large prospective cohort study in UK women. *Bone* [Internet]. 2019;124(April):69–74. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.bone.2019.04.003>
8. Wang Q, Liu J, Qi S, Liao X, Liu D, Pan J. Clinical analysis of medication related osteonecrosis of the jaws: A growing severe complication in China. *J Dent Sci* [Internet]. 2018;13(3):190–7. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jds.2017.12.003>
9. Duarte NT, Rech B de O, Martins IG, Franco JB, Ortega KL. Can children be affected by bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw? A systematic review. *Int J Oral Maxillofac Surg*.

- 2019;49(2):83–191.
10. Ristow O, Rückschloß T, Müller M, Berger M, Kargus S, Pautke C, *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 Cranio-Maxillofacial Surg* [Internet]. 2019;47(3):491–9. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jcms.2018.12.014>
 11. Matsuda S, Yoshimura H, Sano K. Risk factors and treatments for medication-related osteonecrosis of the jaw: A 10-year single-institution experience. *J Oral Maxillofac Surgery, Med Pathol* [Internet]. 2018;30(1):10–6. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ajoms.2017.08.004>
 12. Kuroshima S, Sasaki M, Sawase T. Medication-related osteonecrosis of the jaw: A literature review. *J Oral Biosci* [Internet]. 2019;61(2):99–104. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.job.2019.03.005>
 13. Hallmer F, Andersson G, Götrick B, Warfvinge G, Anderud J, Bjørnland T. Prevalence, initiating factor, and treatment outcome of medication-related osteonecrosis of the jaw—a 4-year prospective study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2018;126(6):477–85.
 14. Sammut S, Malden N, Lopes V, Ralston S. Epidemiological study of alendronate-related osteonecrosis of the jaw in the southeast of Scotland. *Br J Oral Maxillofac Surg* [Internet]. 2016;54(5):501–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bjoms.2015.10.036>
 15. Yuan A, Munz A, Reinert S, Hoefert S. Gingival fibroblasts and medication-related osteonecrosis of the jaw: Results by real-time and wound healing in vitro assays. *J Cranio-Maxillofacial Surg* [Internet]. 2019;47(9):1464–74. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jcms.2019.06.004>
 16. Lemound J, Muecke T, Zeller AN, Lichtenstein J, Eckardt A, Gellrich NC. Nasolabial Flap Improves Healing in Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw. *J Oral Maxillofac Surg.* 2018;76(4):877–85.
 17. Ribeiro GH, Chrun ES, Dutra KL, Daniel FI, Grando LJ. Osteonecrosis of the jaws: a review and update in etiology and treatment. *Braz J Otorhinolaryngol* [Internet]. 2018;84(1):102–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bjorl.2017.05.008>
 18. Cortés-Motta MC, Fernández-Grisales R. Osteonecrosis de los maxilares: fisiopatología, diagnóstico y tratamiento. *CES Odontol.* 2016;29(2):65–77.
 19. Pichardo SEC, Kuijpers SCC, van Merkesteyn JPR. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: Cohort study of surgical treatment results in seventy-four stage II/III patients. *J Cranio-Maxillofacial Surg* [Internet]. 2016;44(9):1216–20. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcms.2016.06.016>
 20. Pichardo S, Broek F, Van Merkesteyn JP. Treatment of pathologic fractures of the mandible in stage III medication-related osteonecrosis of the jaw—an observational study. *J Cranio-Maxillofacial Surg* [Internet]. 2018;46(8):1241–1246. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jcms.2018.05.025>
 21. Topaloglu G, Koseoglu OT, Karaca C, Kosemehmetoglu K. The effect of chronic dental inflammation on development of Stage 0 medication-related osteonecrosis of the jaw. *J Cranio-Maxillofacial Surg* [Internet]. 2017;45(8):1158–1164. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcms.2017.05.003>
 22. Song M, Alshaikh A, Kim T, Kim S, Dang M, Mehrazarin S, *et al.* Preexisting Periapical Inflammatory Condition Exacerbates Tooth Extraction-induced Bisphosphonate-related Osteonecrosis of the Jaw Lesions in Mice. *J Endod* [Internet]. 2016;42(11):1641–1646. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.joen.2016.07.020>
 23. Kuroshima S, Sasaki M, Nakajima K, Tamaki S, Hayano H, Sawase T. Prevalence of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw-like lesions is increased in a chemotherapeutic dose-dependent manner in mice. *Bone* [Internet]. 2018;112:177–86. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.bone.2018.05.001>
 24. Zandi M, Dehghan A, Janbaz P, Malekzadeh H, Amini P. The starting point for bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: Alveolar bone or oral mucosa? A randomized, controlled experimental study. *J Cranio-Maxillofacial Surg* [Internet]. 2017;45(1):157–161. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcms.2016.10.015>
 25. Signi C. Bisphosphonate suspension and osteonecrosis of the jaw. *Dent Abstr.* 2018;63(4):269–270.

26. Kawakita A, Yanamoto S, Morishita K, Naruse T, Hayashida S, Soutome S, *et al.* Discontinuing oral bisphosphonate therapy during dental extraction does not prevent osteonecrosis of the jaw: A multicenter retrospective study of 341 patients with propensity score matching analysis. *J Oral Maxillofac Surg, Med Pathol* [Internet]. 2017;2029(6):522–526. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ajoms.2017.07.008>
27. Maeda CY, Da Mata PS, Cavalcanti DR, Martini Rodrigues SC, Marcucci M. Knowledge and Attitudes of Brazilian Dental Students About Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* [Internet]. 2018;23(12):342(12):3421–3426. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.oooo.2018.02.630>
28. Franchi S, Brucoli M, Boffano P, Dosio C, Benech A. Medical students' knowledge of Medication Related Osteonecrosis of the Jaw. *J Stomatol Oral Maxillofac Surg* [Internet]. 2019. (19)30250-2 Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jormas.2019.10.005>
29. Escobedo M, García-Consuegra L, Junquera S, Olay S, Ascani G, Junquera L. Medication-related osteonecrosis of the jaw: A survey of knowledge, attitudes, and practices among dentists in the principality of Asturias (Spain). *J Stomatol Oral Maxillofac Surg.* 2018;119(5):395–400.
30. García-Martínez L, Martín-Payo R, Pelaz-García A, Sierra-Vega M, Junquera-Gutiérrez LM. Intervention to improve awareness of the risk factors for osteonecrosis of the jaw in patients under treatment with bisphosphonates. Randomised clinical trial. *Enfermería Clínica* [Internet]. 2017;27(6):352–360. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.enfcle.2017.04.008>
31. Escobedo MF, Cobo JL, Junquera S, Milla J, Olay S, Junquera LM. Medication-related osteonecrosis of the jaw. Implant presence-triggered osteonecrosis: Case series and literature review. *J Stomatol Oral Maxillofac Surg* [Internet]. 2019;121(1):40–48. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jormas.2019.04.012>
32. Kishimoto H, Noguchi K, Takaoka K. Novel insight into the management of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ). *Jpn Dent Sci Rev* [Internet]. 2019;55(1):95–102. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jdsr.2018.09.002>
33. Tandon S, Lamba AK, Faraz F, Aggarwal K, Chowdhri K. A case report of bisphosphonate related osteonecrosis of the jaw treated by photodynamic therapy. *Photodiagnosis Photodyn Ther* [Internet]. 2019;26(April):313–315. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.pdpdt.2019.04.017>
34. Nisi M, Karapetsa D, Gennai S, Ramaglia L, Graziani F, Gabriele M. Conservative surgical treatment of medication related osteonecrosis of the jaw (MRONJ) lesions in patients affected by osteoporosis exposed to oral bisphosphonates: 24 months follow-up. *J Cranio-Maxillofacial Surg* [Internet]. 2018;46(7):1153–1158. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jcms.2018.05.003>
35. Kim HY, Lee SJ, Kim SM, Myoung H, Hwang SJ, Choi JY, *et al.* Extensive Surgical Procedures Result in Better Treatment Outcomes for Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw in Patients With Osteoporosis. *J Oral Maxillofac Surg* [Internet]. 2017;75(7):1404–1413. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.joms.2016.12.014>
36. Nicolatou-Galitis O, Schiødt M, Mendes RA, Ripamonti C, Hope S, Drudge-Coates L, *et al.* Medication-related osteonecrosis of the jaw: definition and best practice for prevention, diagnosis, and treatment. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* [Internet]. 2019;127(2):117–135. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.oooo.2018.09.008>