

Grado en ODONTOLOGÍA

Trabajo Fin de Grado

Curso 2022-23

FRECUENCIA DE OSTEONECROSIS DE LOS MAXILARES TRAS EXTRACCIÓN DENTAL EN PACIENTES OSTEOPOROTICOS: DENOSUMAB VS. BIFOSFONATOS ORALES. REVISIÓN SISTEMÁTICA

Presentado por: [Giulia Alberghina](#)

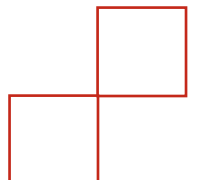
Tutor: [Alberto Sanchez Roca](#)

Campus de Valencia

Paseo de la Alameda, 7

46010 Valencia

universidadeuropea.com



AGRADECIMIENTOS

Voglio ringraziare, prima di tutto, mio padre per i sacrifici, per avermi permesso di studiare qui e realizzare quel sogno nel cassetto. Grazie a mia madre, mia sorella Kikka, mio fratello Giuseppe per avermi supportata e avermi dato quella forza di non arrendermi mai e andare sempre avanti.

Voi siete stati i miei pilastri di forza, i miei sostenitori più fedeli e i miei guerrieri silenziosi. Siete stati al mio fianco sin dal primo giorno, guidandomi, insegnandomi e incoraggiandomi ad essere una persona migliore. Avete creduto in me anche quando io stessa ho avuto dubbi. Ogni sacrificio che avete fatto per me, ogni lacrima versata e ogni risata condivisa, li porterò sempre nel mio cuore.

Ai miei nonni, nonna Franca e nonno Nino, grazie per avermi chiamata ogni sera, per esservi preoccupati se avessi mangiato, per ricordarmi di essere forte e terminare la chiamata con la tipica frase *“a me gioia”*.

A mia nonna Giovanna, grazie per le lezioni di vita che mi hai insegnato. Porterò sempre una parte di te dentro me.

A mia zia Concetta, grazie per i tuoi sorrisi, per i tuoi silenzi che dicevano tanto, e quei tuoi occhi azzurri che mai dimenticherò.

A mio zio Ciccio, mio zio Tanino, mia cugina Valentina grazie per esserci stati sempre per me.

Al mio ragazzo Dino, grazie per tutte le attenzioni, le tue parole, i tuoi gesti premurosi, per la tua comprensione, la tua pazienza, per il tuo sostegno, per avermi dato la tua saggezza. Grazie per gli abbracci in aeroporto, e per la promessa di aspettarmi che hai sempre mantenuto. Sei sempre stato lì ad ascoltarmi e incoraggiarmi e per questo te ne sarò sempre grata.

Alle mie compagne di vita, Enrica, Benedetta, Gaia, Camilla grazie per questi 5 anni, per tutti i momenti passati insieme, per avermi supportata e sopportata, per essermi state vicine nei momenti più difficili, per tutte le risate, per le feste, le serate di film, le passeggiate. Siete la mia seconda famiglia e senza di voi, oggi non sarei qui.

Alle mie amiche, Francesca, Mariasara, Denise, grazie per il supporto e il bene che mi avete dimostrato in questi 5 anni. Grazie per essere ancora qui oggi, nonostante la distanza che più delle volte separa e non unisce.

A tutti voi, grazie.

ÍNDICE RS

1.	LISTADO DE SÍMBOLOS Y SIGLAS	7
2.	RESUMEN	9
3.	ABSTRACT	11
4.	PALABRAS CLAVE	13
5.	INTRODUCCIÓN	15
5.1.	Generalidades	15
5.2.	La osteoporosis y sus complicaciones	15
5.3.	Los medicamentos antirresortivos	16
5.4.	Osteonecrosis de la mandíbula relacionada con medicamentos	17
5.5.	Los criterios diagnósticos de MRONJ	18
5.6.	Epidemiología	20
5.7.	Tipologías y momento de los tratamientos dentales	20
6.	JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS	25
7.	OBJETIVOS	27
8.	MATERIAL Y MÉTODO	29
8.1.	Identificación de la pregunta PICO	29
8.2.	Criterios de elegibilidad	30
8.3.	Fuentes de información y estrategia de la búsqueda de datos	30
8.4.	Proceso de selección de los estudios	32
8.5.	Extracción de datos	33
8.6.	Valoración de la calidad	35
8.7.	Síntesis de datos	35
9.	RESULTADOS	38
9.1.	Selección de estudios. Flow chart	38
9.2.	Análisis de las características de los estudios revisados	40
9.3.	Evaluación de la calidad metodológica y riesgo de sesgo	42
9.4.	Síntesis de resultados	44
10.	DISCUSIÓN	54
10.1.	Tasa de frecuencia de la osteonecrosis de los maxilares	54
10.2.	Protocolos quirúrgicos de extracción con respecto a la frecuencia de aparición de MRONJ	55
10.3.	Eficacia de la terapia antibiótica y antiséptica preoperatoria, perioperatoria y postoperatoria	58
10.4.	Factores de riesgo que afectan al desarrollo de MRONJ	59
10.5.	Limitaciones del estudio	61
11.	CONCLUSIONES	64
12.	BIBLIOGRAFÍA	66
13.	ANEXOS	79

1. LISTADO DE SÍMBOLOS Y SIGLAS

- I. AR: Agentes antirresortivos
- II. BP: Bifosfonatos
- III. DMB: Denosumab
- IV. ONM: Osteonecrosis de los maxilares
- V. MRONJ: Osteonecrosis de los maxilares relacionada con medicamentos
- VI. DMO: Densidad mineral ósea
- VII. FDA: Federación de administración de Alimentos y Medicamentos
- VIII. ADA: Asociación Dental Americana
- IX. AAOMS: Asociación Americana de Cirujanos Orales y Maxilofaciales
- X. TC: Tomografía computarizada
- XI. RM: Resonancia magnética
- XII. PET: Tomografía por emisión de positrones
- XIII. BRONJ: Osteonecrosis de la mandíbula relacionada con bifosfonatos

2. RESUMEN

Introducción: Los medicamentos antirresortivos están aprobados para la prevención y el tratamiento de la osteoporosis, sin embargo, su utilización puede provocar la aparición de osteonecrosis de los maxilares. El objetivo fue evaluar la tasa de frecuencia de osteonecrosis de los maxilares del denosumab con respecto a los bifosfonatos orales, así como estudiar los protocolos quirúrgicos, la profilaxis antibiótica y antiséptica y los factores de riesgo asociados.

Material y método: Se realizó una búsqueda electrónica en las bases de datos PubMed, Scopus y Web Of Science sobre la frecuencia de osteonecrosis de los maxilares relacionado con denosumab (Prolia) o bifosfonatos orales hasta diciembre de 2022.

Resultados: De 620 artículos potencialmente elegibles, 12 cumplieron con los criterios de inclusión: 6 estudios de bifosfonatos orales, 6 de denosumab y 1 realizaba una comparativa de ambos grupos. La tasa de frecuencia de osteonecrosis de los maxilares fue de 0,7% para los bifosfonatos orales y del 3,6% para el denosumab. La mandíbula fue la localización de MRONJ más frecuente, así como los factores de riesgo más comunes encontrados fueron la diabetes mellitus, el uso concomitante con glucocorticoides y esteroides en ambos grupos de estudio.

Conclusión: A pesar de las limitaciones, el denosumab parece tener más incidencia de osteonecrosis de los maxilares. Todos los protocolos quirúrgicos de extracción resultaron ser eficaces en reducir significativamente la incidencia de MRONJ, al igual que la terapia antibiótica y antiséptica utilizada.

Palabras claves: *osteoporosis, Prolia, bifosfonatos orales, extracción dental, osteonecrosis de los maxilares, factores de riesgo.*

3. ABSTRACT

Introduction: Antiresorptive drugs are approved for the prevention and treatment of osteoporosis, but their use can lead to osteonecrosis of the jaw. The aim was to evaluate the frequency rate of osteonecrosis of the jaws of denosumab compared to oral bisphosphonates, as well as to study surgical protocols, antibiotic and antiseptic prophylaxis and associated risk factors.

Material and Methods: An electronic search of PubMed, Scopus and Web Of Science databases was conducted on the frequency of osteonecrosis of the jaws related to denosumab (Prolia) or oral bisphosphonates until December 2022.

Results: Of 620 potentially eligible articles, 12 met the inclusion criteria: 6 studies on the frequency rate of osteonecrosis of the jaws using oral bisphosphonates, 6 on denosumab and 1 compared both treatment groups. In the oral bisphosphonates group, the frequency rate of osteonecrosis of the jaws was 0.7% and for the denosumab group it was 3.6%.

Conclusions: Despite the limitations, denosumab appears to have a higher incidence of osteonecrosis of the jaws. All surgical extraction protocols were found to be effective in significantly reducing the incidence of MRONJ, as was the antibiotic and antiseptic therapy used. The risk factors we found to be most associated with osteonecrosis were drug administration time longer than 3 years, patient age over 65 years, extraction location in the mandible, pre-extraction periodontal disease and comorbidities such as DM, glucocorticoids and steroids.

Keywords: *osteoporosis, Prolia, oral bisphosphonates, tooth extraction, osteonecrosis of the jaws, risk factor.*

4. PALABRAS CLAVE

- I. *Osteoporosis*
- II. *Osteoporosis posmenopáusica*
- III. *Extracción dental*
- IV. *Extracciones dentales*
- V. *Pacientes con osteoporosis*
- VI. *Prolia*
- VII. *Denosumab*
- VIII. *Disfosfonatos*
- IX. *Administración fármaco oral*
- X. *Bifosfonatos orales*
- XI. *Osteonecrosis de los maxilares*
- XII. *Factores de riesgo*
- XIII. *MRONJ*
- XIV. *BRONJ*
- XV. *ONM*

5. INTRODUCCIÓN

5.1. Generalidades

La osteoporosis es un problema de salud importante y creciente. Esto es especialmente preocupante en una población que envejece. Los pacientes con osteoporosis tienen riesgo de fracturas, lo que puede resultar en una mayor morbilidad y mortalidad (1). Se ha demostrado que el uso de terapia antirresortiva (AR) con bisfosfonatos (BP) o denosumab (DMB) reduce el riesgo de fractura, sin embargo, el uso de estos medicamentos se ha asociado con el desarrollo de osteonecrosis de las mandíbulas (ONM), una afección potencialmente debilitante que afecta a una o ambas mandíbulas (2). La comprensión adecuada del régimen de terapia antirresortiva del paciente, así como la institución temprana de medidas dentales preventivas, pueden desempeñar un papel importante en la prevención de la osteonecrosis de los maxilares relacionada con medicamentos (MRONJ). Se justifica el control regular y la pronta derivación a atención especializada para pacientes con MRONJ establecido (3).

5.2. La osteoporosis y sus complicaciones

La osteoporosis es una importante enfermedad no transmisible caracterizada por una reducción de la masa ósea y una alteración de la arquitectura ósea, lo que provoca un aumento de la fragilidad ósea y el riesgo de fracturas (3). El criterio diagnóstico de la OMS para la osteoporosis depende de la densidad mineral ósea (DMO). La DMO se correlaciona con los índices de fractura, de modo que a medida que aumenta disminuye el riesgo de fractura. Por lo tanto, el tratamiento o la prevención de la osteoporosis tiene como objetivo mejorar la DMO y aumentar la densidad y la resistencia óseas (4). Los medicamentos aprobados por la Federación de administración de Medicamentos y Alimentos (FDA) para el tratamiento de la osteoporosis son: bifosfonatos (alendronato, alendronato plus D, ibandronato, risedronato y zoledronato), estrógenos, estrógenos agonistas/antagonistas (raloxifeno), complejo estrogénico selectivo de tejidos (estrógenos conjugados/

bazedoxifeno), hormona paratiroidea (teriparatida) y el inhibidor del receptor activador del ligando del factor nuclear kappa-B (RANKL) (denosumab) (5).

5.3. Los medicamentos antirresortivos

Los bifosfonatos son uno de los medicamentos más prescritos en todo el mundo. También están indicados en diversas enfermedades menos comunes, como la enfermedad ósea de Paget, la osteogénesis imperfecta y el cáncer (6). Los BP orales (alendronato, risedronato e ibandronato) son los más utilizados para la osteoporosis. Sin embargo, una dosis única anual intravenosa de zoledronato (Reclast®) y las inyecciones intravenosas trimestrales de ibandronato (Boniva®) están aprobadas para la prevención y el tratamiento de la osteoporosis como terapia alternativa más cómoda y menos exigente en cuanto al cumplimiento que los BP orales. Además, el denosumab (Prolia®) en forma de inyecciones subcutáneas dos veces al año está aprobado para el tratamiento de la osteoporosis y ha demostrado ser un tratamiento eficaz (7).

5.3.1. Farmacología de los Bifosfonatos y el Denosumab

La propiedad de los bifosfonatos se basa en su gran afinidad por el calcio del hueso. Los bifosfonatos quelan iones de calcio dentro de las superficies minerales óseas de hidroxapatita y esto explica la rápida eliminación inicial de los bifosfonatos del plasma y su localización en la superficie mineral ósea, de ahí su larga vida media dentro del hueso. Se cree, que el mecanismo de acción consiste en la inhibición de la unión de osteoclastos a la superficie ósea lo que conlleva una reducción del recambio óseo (8). Se clasifican en *nitrogenados* y *no nitrogenados*, lo que se traduce en una actividad farmacológica diferente debido a las diferencias en su estructura y farmacodinámica. Los bifosfonatos que no contienen nitrógeno se utilizan para tratar trastornos metabólicos como la osteoporosis, mientras lo que contienen nitrógeno se incorporan a la terapia de apoyo contra el cáncer.

El *denosumab* es un fármaco antirresortivo que se utiliza para tratar la osteoporosis avanzada y las metástasis óseas. Prolia fue aprobado para el tratamiento de la osteoporosis y Xgeva para la prevención de acontecimientos relacionados con el esqueleto en pacientes con metástasis óseas de tumores sólidos. Es un anticuerpo IgG recombinante con afinidad y especificidad por el

RANKL. El denosumab es un inhibidor del RANKL y, por tanto, se une al RANKL y lo inhibe, lo que impide la interacción de RANKL/ RANK en el osteoblasto, lo que da lugar a la inhibición de la formación, función y supervivencia de los osteoclastos, disminuyendo así la resorción ósea (9).

5.4. Osteonecrosis de la mandíbula relacionada con medicamentos

La osteonecrosis del maxilar en pacientes en tratamiento con estos fármacos parece estar causada por la combinación de falta de aporte vascular y falta de remodelado y regeneración ósea (10). Los maxilares presentan un mayor aporte sanguíneo en comparación con otras estructuras óseas y un remodelado óseo más rápido debido a la estimulación mecánica diaria que producen las piezas dentales insertadas en los mismos durante la masticación, dos circunstancias que aumentan la acción de los BP sobre estos huesos (11). Otro factor que favorece la osteonecrosis en esta localización es el hecho de que las arterias mandibulares son arterias terminales. Estas circunstancias, junto con la frecuente presencia de patologías dentales y los tratamientos odontológicos que provocan agresiones físicas sobre el hueso, explican el mayor riesgo de necrosis a nivel de los maxilares, y el que solamente estén separados del medio bucal por una fina capa de mucosa incrementa el riesgo de sobreinfección del hueso necrótico (12).

En cuanto a los factores relacionados con el fármaco, se ha señalado que la potencia del bifosfonato y la duración del tratamiento pueden influir en el riesgo de osteonecrosis. El ácido zoledrónico (Zometa®) es uno de los BP sistémicos más potentes utilizados en la actualidad, siendo unas 850 veces más potente que pamidronato, otro BP utilizado con frecuencia. Además, se ha encontrado que los tratamientos prolongados con BP pueden aumentar el riesgo de osteonecrosis (13,14).

La osteonecrosis suele presentarse con más frecuencia a nivel mandibular que maxilar, y en zonas óseas más prominentes.

Entre los factores demográficos y sistémicos que pueden influir en el desarrollo de osteonecrosis se incluyen la edad, la raza, el tipo de proceso oncológico, la osteopenia/osteoporosis asociada al proceso oncológico, y otros factores sistémicos como el tratamiento con corticoides, la diabetes, el tabaco,

el alcohol, la mala higiene oral, la enfermedad periodontal, la radioterapia en cabeza y cuello, las coagulopatías y la quimioterapia concomitante. Se ha encontrado que el riesgo de osteonecrosis aumenta un 9% con cada década de vida en pacientes con mieloma múltiple y en tratamiento con BP, y que esta condición es más frecuente en la población caucásica (10,15).

5.5. Los criterios diagnósticos de MRONJ

Tanto la Asociación Dental Americana (ADA) como la Asociación Americana de Cirujanos Orales y Maxilofaciales (AAOMS) han publicado las directrices para el diagnóstico, la puesta en escena y el manejo de MRONJ (15). Estas directrices se utilizaron ampliamente hasta 2009, cuando Ruggiero y cols. y la Asociación Americana de Cirujanos Orales y Maxilofaciales publicaron su posición sobre MRONJ con una actualización de la clasificación anterior, que más adelante se modificó en el documento de posición de 2014 para caracterizar con mayor precisión todos los aspectos de la presentación clínica (16,17). Los criterios diagnósticos incluyen:

- I. hueso expuesto y necrótico en la región maxilofacial que ha persistido durante más de 8 semanas;
- II. antecedentes actuales o previos de uso de AR;
- III. ausencia de antecedentes de radioterapia en la zona de la cabeza y el cuello (18).

La directriz actual de la AAOMS para la MRONJ clasifica la afección en 4 estadios en función de los hallazgos clínicos y radiográficos para incluir a los pacientes en:

- *Etapa 0*, paciente sin evidencia clínica de hueso necrótico, pero que presentan síntomas inespecíficos o hallazgos clínicos y radiográficos como: síntomas de odontalgia inexplicable, dolor óseo y dolor en la mandíbula, dolor sinusal y función neurosensorial alterada; hallazgos clínicos como aflojamiento de los dientes e hinchazón intraoral o extraoral; y hallazgos radiográficos como pérdida o resorción ósea alveolar, cambios en el hueso esclerótico, regiones de osteoesclerosis y engrosamiento del ligamento periodontal.

- *Etapa 1*, hueso o fístula expuesto y necrótico que sondea el hueso en pacientes asintomáticos y sin evidencia de infección o inflamación, pero que presentan hallazgos radiográficos localizados en la región ósea alveolar.
- *Etapa 2*, hueso o fístula expuesto y necrótico con evidencia de infección o inflamación y síntomas en los pacientes. Los hallazgos radiográficos son similares a los de la etapa 0 y están localizados en la región ósea alveolar.
- *Etapa 3*, hueso o fístulas expuestos y necróticos que sondean el hueso, con evidencia de infección, y otros hallazgos como hueso necrótico expuesto que se extiende más allá de la región del hueso alveolar, fractura patológica, fístula extraoral, comunicación oral antral/orosinusal y osteólisis que se extiende hasta el borde inferior de la mandíbula o el suelo sinusal (19).

5.5.1. Diagnóstico por imagen

La MRONJ es una enfermedad clínica bien definida con hallazgos radiográficos coherentes que incluyen osteoesclerosis, osteólisis, hueso denso, engrosamiento de la lámina dura, deposición ósea subperióstica y fracaso de la remodelación posquirúrgica. Las imágenes son una parte esencial de la evaluación clínica del paciente con MRONJ y podrían ser una herramienta adicional para rastrear la progresión de la enfermedad (20).

La radiografía panorámica es una modalidad de imagen comúnmente utilizada para evaluar la mandíbula y detectar lesiones óseas, osteonecrosis y lesiones metastásicas. La tomografía computarizada (TC) es otra herramienta de diagnóstico que puede proporcionar información más detallada sobre la densidad ósea y la afectación de la médula ósea en casos avanzados de MRONJ. La resonancia magnética (RM) puede ser útil para evaluar la isquemia y la osteonecrosis, pero su uso puede ser limitado debido a la similitud de los cambios histopatológicos del hueso necrótico y el edema de la médula ósea en la MRONJ. La gammagrafía ósea y la tomografía por emisión de positrones (PET) también se utilizan para el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad metastásica, y pueden proporcionar información útil para detectar áreas

subclínicas de actividad hipermetabólica en la mandíbula de pacientes con MRONJ (3).

5.6. Epidemiología

La epidemiología y la patogénesis de MRONJ aún no están claras; sin embargo, en los últimos años, se ha logrado un progreso notable con respecto a la prevención de la ONM mediante el estudio de los factores de riesgo locales (18,21).

La infección y la inflamación, las extracciones dentales, la irritación y los traumatismos en la mucosa oral debidos a aparatos orales mal ajustados pueden aumentar el riesgo de desarrollar MRONJ (1,22–24).

5.7. Tipologías y momento de los tratamientos dentales

Existe una fuerte tendencia a evitar el tratamiento dental invasivo, como la extracción dental, en aquellos que reciben medicamentos antirresortivos, ya que se considera un factor de riesgo importante para MRONJ. Sin embargo, el riesgo de MRONJ es menor en pacientes con osteoporosis que reciben dosis bajas, que en pacientes con cáncer que reciben dosis altas de medicamento, y la cirugía dentoalveolar electiva no parece estar contraindicada en pacientes que reciben medicamentos antirresortivos en dosis bajas para la osteoporosis. Además, evitar la extracción dental y dejar desatendido el estado inflamatorio crónico puede causar a MRONJ, por lo que es posible que se requiera la extracción dental para eliminar la causa de la inflamación (5).

La suspensión temporal (es decir, vacaciones del fármaco) de los bisfosfonatos antes de la cirugía dental se ha vuelto bastante común en la práctica clínica para minimizar el riesgo de MRONJ (5,18,21). Sin embargo, Taguchi y cols. sugirió que la interrupción del tratamiento con BP puede no prevenir la osteonecrosis de la mandíbula relacionada con bifosfonatos (BRONJ) y puede aumentar los eventos adversos de la osteoporosis (5,25). Por estas razones, la interrupción de los bifosfonatos no es beneficiosa, en la actualidad (5,18,24,26). El objetivo principal del enfoque dental preventivo es la detección y el manejo de los factores de riesgo orales relacionados con la MRONJ (18,21).

Factores de riesgos orales de MRONJ

<i>Riesgos orales</i>	<ul style="list-style-type: none"> - Infección dental / periodontal - Periimplantitis - Prótesis removible que no se ajusta
<i>Cirugías orales</i>	<ul style="list-style-type: none"> - Extracción dental - Cirugía de implantes dentales - Cirugía endodóntica - Cirugía periodontal - Procedimientos de regeneración ósea
<i>Condiciones anatómicas</i>	<ul style="list-style-type: none"> - Torus y exostosis - Cresta milohioidea pronunciada

5.7.1. Pacientes no oncológicos en fase de pretratamiento

En este grupo de pacientes el objetivo principal es mantener y/o restablecer lo antes posible un nivel aceptable de salud oral, posiblemente antes de la administración de fármacos AR o dentro de sus primeros seis meses (16,21).

- mantenimiento de una buena higiene oral (mediante la cooperación con higienistas dentales);
- tratamiento de la caries y la periodontitis;
- ajuste de la dentadura en caso necesario;
- educar a los pacientes sobre los riesgos potenciales de MRONJ (5,16).

Si el paciente presenta buena salud oral, es beneficioso planificar un examen de seguimiento a los seis meses para mantener el programa de prevención primaria (21).

5.7.2. Pacientes no oncológicos en fase de tratamiento

El manejo dental de un paciente sin cáncer ya expuesto a medicamentos relacionados con la ONM es bastante complejo ya que se correlaciona con la evaluación del riesgo según gradientes variables. Estos van desde un riesgo indefinido de MRONJ hasta un alto riesgo de desarrollar MRONJ (16,21).

Se supone que los pacientes sin cáncer se dividen en dos categorías con respecto a su riesgo de desarrollar MRONJ; desde los 6 meses hasta los 3 años desde el inicio del tratamiento, el paciente que no refiera otros factores de riesgo (sistémicos y/o locales) será clasificado en la *Categoría A* y considerado como paciente no oncológico pretratamiento a nivel bajo de riesgo de MRONJ.

De diferente naturaleza y variable es la evaluación realizada si el paciente no oncológico ha estado en tratamiento por un período de tiempo mayor a 3 años o menor a 3 años y simultáneamente afectado por factores de riesgo sistémicos o locales será clasificado en la *Categoría B*; este paciente correrá un riesgo incremental e indefinible de desarrollar MRONJ.

Los tratamientos quirúrgicos destinados a eliminar los brotes infecciosos y recuperar una buena salud bucal para las categorías A y B son procedimientos indicados. Estos procedimientos se pueden realizar para pacientes no oncológicos en tratamiento en la Categoría A, sin aplicar protocolos médicos y quirúrgicos específicos. Sin embargo, será necesario tener precauciones con pacientes no oncológicos en tratamiento con Categoría B. Por ello, en los pacientes de la Categoría B es deseable realizar tratamientos invasivos en combinación con una antibioterapia profiláctica, utilizar enjuagues bucales antimicrobianos, principalmente cerrando los sitios de extracciones y proceder diente a diente. Después de retirar las suturas, es de suma importancia realizar un control clínico-radiográfico periódico (después de 1, 3, 6 y 12 meses) (16,21).

Los procedimientos dentales invasivos electivos, como la implantología y la cirugía ósea previa al implante, en pacientes no oncológicos en tratamiento no se consideran explícitamente contraindicados, pero son posibles procedimientos, tanto para las categorías A como B. De hecho, la relación riesgo/beneficio debe evaluarse concienzudamente con el paciente, a quien se le informará del riesgo no definible de MRONJ: a largo plazo para pacientes de categoría A y a largo y corto plazo para la Categoría B (21).

Procedimientos dentales		<i>Pacientes Categoría A</i>	<i>Pacientes Categoría B</i>
<i>No quirúrgicos</i>	Odontología restauradora	Indicado	Indicado
	Tratamiento de endodoncia	Indicado	Indicado
	Tratamiento de ortodoncia	Posible	Posible
	Tratamientos periodontales: higiene bucal y tratamientos no quirúrgicos	Indicado	Indicado
	Prótesis	Posible	Posible
	Cirugía dentoalveolar	Indicado	Indicado
<i>Quirúrgicos</i>	Cirugía ósea preimplante	Posible	Posible
	Cirugía de implante	Posible	Posible
	Cirugía periodontal/endodóntica	Indicado	Indicado

Es responsabilidad del médico proporcionar toda la información relevante sobre el riesgo de desarrollar MRONJ para los pacientes que están a punto de comenzar el tratamiento con medicamentos antirresortivos y/o antiangiogénicos. Además, también es deber de los médicos asesorar a los pacientes sobre la pertinencia de un examen por un especialista en salud bucal con el objetivo de evaluar la necesidad de un manejo dental preventivo.

Esto debe realizarse antes de comenzar, durante y también después del tratamiento con medicamentos relacionados con la ONM, para eliminar cualquier brote infeccioso de MRONJ y/o detectar posibles signos de los primeros síntomas de esta enfermedad (16,21).

6. JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS

JUSTIFICACIÓN

Existen diferentes revisiones sistemáticas publicadas sobre la tasa de frecuencia de osteonecrosis de los maxilares relacionadas con el uso de bifosfonatos orales o el denosumab; sin embargo esta revisiones además de los bifosfonatos orales incluían los bifosfonatos intravenosos y además del PROLIA® incluían el XGEVA® y no diferenciaban los resultados entre sí; mientras que otras revisiones incluían además de pacientes con osteoporosis también pacientes con cáncer sin separar los datos entre los grupos.

Por lo anteriormente mencionado se creyó justificado realizar una revisión sistemática de la literatura que evaluara aquellos pacientes que presentan osteoporosis y necesitan extracciones dentales, hacer estado o estar en tratamiento con Prolia y/o bifosfonatos orales con el objeto de definir la mayor tasa de frecuencia de la osteonecrosis de los maxilares entre el Prolia® y los bifosfonatos orales, los protocolos quirúrgicos de extracción con respecto a la frecuencia de MRONJ, la eficacia de la terapia antibiótica y antiséptica preoperatoria, perioperatoria, postoperatoria y los factores sistémicos que afectan al desarrollo de MRONJ.

HIPÓTESIS:

La hipótesis de trabajo de nuestro estudio considera que los pacientes en tratamiento con denosumab para la osteoporosis tendrán mayor riesgo de desarrollar osteonecrosis de los maxilares como consecuencia de una o más extracciones dentales en comparación con los pacientes en tratamiento con bifosfonatos orales para la osteoporosis.

7. OBJETIVOS

Objetivo principal

1. Evaluar la tasa de frecuencia de osteonecrosis de los maxilares relacionada con bifosfonatos orales y la tasa de frecuencia de osteonecrosis de los maxilares relacionada con denosumab (Prolia®) después de la extracción dental.

Objetivos secundarios

1. Comparar diferentes protocolos quirúrgicos de extracción con respecto a la frecuencia de MRONJ.
2. Evaluar la eficacia de la terapia antibiótica y antiséptica preoperatoria, perioperatoria, postoperatoria;
3. Evaluar los factores de riesgo que afectan al desarrollo de MRONJ.

8. MATERIAL Y MÉTODO

La presente revisión sistemática se llevó a cabo siguiendo la declaración de la Guía PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses) (27).

8.1. Identificación de la pregunta PICO

Se utilizaron la base de datos Medline-PubMed (United States National Library of Medicine), Web of Science y Scopus para realizar una búsqueda de los artículos indexados sobre pacientes en tratamiento con denosumab (Prolia®) o bifosfonatos orales para la osteoporosis a los que se habían realizados o se realizarán una o más extracciones dentales para ver la tasa de frecuencia de la osteonecrosis de los maxilares, publicados hasta diciembre 2022 para responder a la siguiente pregunta: *¿En pacientes con osteoporosis y necesidad de extracción dental, el empleo de denosumab, presenta mayor frecuencia de osteonecrosis de los maxilares, respecto al tratamiento con bifosfonatos orales?*

- **P** (paciente): Pacientes con osteoporosis y necesidad de extracción dental.
- **I** (intervención): Empleo de denosumab (Prolia®, 60 mg de inyección subcutánea cada 6 meses).
- **C** (comparación): Tratamiento con bifosfonatos orales.
- **O** (resultados):
 - O1: Tasa de frecuencia de la osteonecrosis de los maxilares.
 - O2: Protocolos quirúrgicos de extracción con respecto a la frecuencia de MRONJ
 - O3: Eficacia de la terapia antibiótica y antiséptica preoperatoria, perioperatoria, postoperatoria y factores de riesgo que afectan al desarrollo de MRONJ.

8.2. Criterios de elegibilidad

Los criterios de inclusión fueron:

- **Tipo de Estudios:** Estudios de cohortes prospectivos y retrospectivos; estudios de casos y controles y ensayos clínicos controlados; estudios sobre individuos humanos, números de participantes ≥ 10 pacientes; Publicaciones en inglés, español o italiano; Publicados hasta diciembre de 2022.
- **Tipo de Paciente:** Pacientes adultos, hombres y/o mujeres en edades comprendidas entre los 40 y 90 años, con osteoporosis.
- **Tipo de intervención:** Estudios que incluyen pacientes en tratamiento con bifosfonatos orales.
- **Tipo de Comparación:** Estudios que incluyen pacientes en tratamiento con denosumab (Prolia®: 1 inyección de 60 mg subcutáneo cada 6 meses).
- **Tipos de variables de Resultados:** Estudios que proporcionan datos relacionados con la tasa de frecuencia de osteonecrosis de los maxilares. Y como variables secundarias: el tipo de protocolo quirúrgico para la extracción dental, tipo de profilaxis antibiótica y antiséptica, tipos de factores de riesgo y su relación con el desarrollo de la osteonecrosis.

Los criterios de exclusión fueron: revisiones o metaanálisis, estudios de un caso, estudios experimentales in vitro y en animales. Además, los estudios en los que se incluyan pacientes irradiados de cabeza y cuello, pacientes oncológicos en terapias para el cáncer, así como pacientes osteoporóticos, pero en tratamiento con bifosfonatos intravenosos.

8.3. Fuentes de información y estrategia de la búsqueda de datos

Se llevó a cabo una búsqueda automatizada en las tres bases de datos anteriormente citadas (*PubMed*, *Scopus* y *Web of Science*) con las siguientes palabras clave: “osteoporosis”, “osteoporosis, postmenopausal”, “tooth extraction”, “tooth extractions”, “osteoporosis patient”, “dental extractions”, “dental extraction”, “prolia”, “denosumab”, “diphosphonates”, “administration, oral drug”, “oral bisphosphonates”, “osteonecrosis”, “osteonecrosis frequency”,

“BRONJ”, “MRONJ”, “risk factor”, “ONM”. Las palabras claves fueron combinadas con los operadores booleanos AND y OR, así como con los términos controlados (“MeSH” para Pubmed) en un intento de obtener los mejores y más amplios resultados de búsqueda.

La búsqueda en *PubMed* fue la siguiente: (“osteoporosis, postmenopausal”[MeSH Terms] OR “osteoporosis”[MeSH Terms] OR “osteoporosis, postmenopausal”[MeSH Terms] OR “tooth extraction”[MeSH Terms] OR “tooth extraction”[MeSH Terms] OR (“osteoporosis”[MeSH Terms] OR “osteoporosis”[All Fields] OR “osteoporoses”[All Fields] OR “osteoporosis, postmenopausal”[MeSH Terms] OR (“osteoporosis”[All Fields] AND “postmenopausal”[All Fields]) OR “postmenopausal osteoporosis”[All Fields]) AND (“patient s”[All Fields] OR “patients”[MeSH Terms] OR “patients”[All Fields] OR “patient”[All Fields] OR “patients s”[All Fields])) OR (“tooth extraction”[MeSH Terms] OR (“tooth”[All Fields] AND “extraction”[All Fields]) OR “tooth extraction”[All Fields] OR (“dental”[All Fields] AND “extractions”[All Fields]) OR “dental extractions”[All Fields]) OR (“tooth extraction”[MeSH Terms] OR (“tooth”[All Fields] AND “extraction”[All Fields]) OR “tooth extraction”[All Fields] OR (“dental”[All Fields] AND “extraction”[All Fields]) OR “dental extraction”[All Fields])) AND (“denosumab”[MeSH Terms] OR (“denosumab”[MeSH Terms] OR “denosumab”[All Fields] OR “denosumab s”[All Fields])) AND (“diphosphonates”[MeSH Terms] OR “administration, oral”[MeSH Terms] OR (“mouth”[MeSH Terms] OR “mouth”[All Fields] OR “oral”[All Fields]) AND (“bisphosphonated”[All Fields] OR “bisphosphonic”[All Fields] OR “diphosphonates”[MeSH Terms] OR “diphosphonates”[All Fields] OR “bisphosphonate”[All Fields] OR “bisphosphonates”[All Fields])) AND (“osteonecrosis”[MeSH Terms] OR (“osteonecrosis”[MeSH Terms] OR “osteonecrosis”[All Fields] OR “osteonecroses”[All Fields]) AND (“epidemiology”[MeSH Subheading] OR “epidemiology”[All Fields] OR “frequency”[All Fields] OR “epidemiology”[MeSH Terms] OR “frequence”[All Fields] OR “frequences”[All Fields] OR “frequencies”[All Fields])) OR “BRONJ”[All Fields] OR “MRONJ”[All Fields])) AND (y_10[Filter]).

La búsqueda en *SCOPUS* fue la siguiente: (ALL (osteoporosis OR osteoporosis, AND postmenopausal OR tooth AND extraction OR tooth

AND extractions OR osteoporosis AND patient OR dental AND extractions OR dental AND extraction) AND ALL (Prolia OR denosumab) AND ALL (diphosphonates OR administration, AND oral AND drug OR oral AND bisphosphonates) AND ALL (osteonecrosis OR osteonecrosis AND frequency OR bronj OR mronj)).

La búsqueda en *Web of Science* fue la siguiente: (((TS=(Osteoporosis OR Osteoporosis,postmenopausal OR Tooth extraction OR Tooth extractions OR osteoporosis patient OR dental extractions OR dental extraction)) AND TS=(Prolia OR Denosumab)) AND TS=(Diphosphonates OR Administration, Oral drug OR oral bisphosphonates)) AND TS=(Osteonecrosis OR osteonecrosis OR frequency OR BRONJ OR MRONJ).

En la Tabla 1 incluida en el apartado de Anexos se muestra el resumen de las búsquedas de cada una de las bases de datos consultadas.

Con el fin de identificar cualquier estudio elegible que la búsqueda inicial podría haber perdido, se completó la búsqueda con una revisión de las referencias proporcionadas en la bibliografía de cada uno de los estudios.

Por otra parte, se llevó a cabo una búsqueda manual de artículos científicos de las siguientes revistas de medicina oral: *Journal of Oral Pathology and Medicine*, *Journal of Dental Research*, *Journal of Dentistry*, *Clinical Oral Investigations*, *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, *Biomed Research International*.

Por último, se realizó una búsqueda cruzada de artículos potencialmente interesantes para el análisis. Para la adquisición de los artículos que no estaban disponibles en las bases de datos con texto completo se contactó con los autores de los mismos. Los estudios duplicados fueron eliminados de la revisión.

8.4. Proceso de selección de los estudios

Se realizó un proceso de selección en tres etapas. La selección de los estudios fue llevada a cabo por dos revisores (GA, AS). En la primera etapa se filtraba por los títulos con el objeto de eliminar publicaciones irrelevantes. En la segunda etapa se realizaba el cribado por los resúmenes y se seleccionaba según el tipo de estudio, tipo de medicamento, número de pacientes, y

variables de resultado. En la tercera etapa se filtraba según la lectura del texto completo y se procedió a la extracción de los datos usando para ello un formulario de recogida de datos previamente elaborado para confirmar la elegibilidad de los estudios. Los desacuerdos entre los revisores, en cada una de las fases, se resolvieron mediante discusión y, cuando fue necesario, un tercer revisor fue consultado.

El grado de acuerdo respecto a la inclusión de los estudios potenciales fue calculado por k-estadísticas (Cohen kappa test) para la segunda y la tercera etapa de selección.

8.5. Extracción de datos

La siguiente información fue extraída de los estudios y se dispuso en tablas según el tipo de medicamento (bifosfonatos orales o denosumab (PROLIA)): autores con el año de publicación, tipo de estudio (ensayo clínico controlado, cohorte prospectivo, cohorte retrospectivo, casos y controles), número de pacientes, género (M: mujeres; H: hombres), tiempo de retirada del fármaco hasta la extracción (meses), tiempo de reanudación del fármaco después de la extracción (meses, s.d.) cicatrización de la herida a las 8 semanas (cicatrizado, mejorado, empeorado, mucosa intacta y no signos de inflamación, continuidad epitelial obtenida por granulación del alvéolo de extracción, sin fístulas que conectaran con el hueso), antecedentes de bifosfonatos (no, sí) frecuencia de la osteonecrosis (en porcentaje), el estadio de la enfermedad (según los criterios de la Asociación Estadounidense de Cirujanos Orales y Maxilofaciales y/o criterios descritos por Ruggiero y cols.), el tiempo de seguimiento de los pacientes (en meses), tipo de protocolo quirúrgico para la extracción dental (sitio de extracción, sutura (sí, no) colgajo (abierto o cerrado), uso de colocación de biomaterial (sí, no, y en caso afirmativo el tipo de material empleado), tipo de profilaxis antibiótica y antiséptica (sí, no, y en caso afirmativo el tipo de profilaxis y el tiempo de administración), tipos de factores de riesgo asociados al desarrollo de la osteonecrosis de los maxilares (tipo de fármaco, tiempo de exposición, dosis o ciclos recibidos, edad (rango mínimo-máximo), factores de riesgo orales (periodontitis o focos infecciosos), la localización (maxilar, mandíbula, anterior, posterior, ambos), factores

sistémicos, otras exposiciones relevantes a fármacos, hábito tabáquico/alcohólico).

Variable principal

- **Tasa de frecuencia de la osteonecrosis de los maxilares:** se recogió la tasa de frecuencia de aparición de la osteonecrosis de los maxilares (expresada en números o porcentaje) mediante diferentes criterios diagnósticos según los estudios: según la Asociación Americana de Cirujanos Orales y Maxilofaciales, según los criterios de Ruggiero y cols. y según radiografías intraorales y/o extraorales.

La forma de medición de esta variable principal (tasa de frecuencia de la osteonecrosis de los maxilares) de cada uno de los estudios se describe en la Tabla 2 en el apartado de Anexos.

Variables secundarias

- **Protocolos quirúrgicos de extracción con respecto a la frecuencia de MRONJ:** Se recogieron aquellos protocolos quirúrgicos utilizados para la extracción dental y se evaluó la eficacia del protocolo como exitoso si había ausencia de signos clínicos de ONM relacionados con el mismo.
- **Eficacia de la terapia antibiótica y antiséptica preoperatoria, perioperatoria, postoperatoria:** la eficacia de la terapia antibiótica y antiséptica antes, durante y después de la cirugía hacía referencia a los tipos de medicamentos, el tiempo de administración y las dosis utilizadas de terapia con el objetivo de prevenir el desarrollo de la MRONJ después de la extracción dental.
- **Factores de riesgo que afectan al desarrollo de MRONJ:** los factores de riesgo demográficos, orales o sistémicos hacían referencia al tipo de fármaco, la duración o el tiempo de exposición al fármaco, las dosis o ciclos recibidos, la edad, los factores orales, el tratamiento con glucocorticoides, esteroides, la diabetes mellitus, el tabaco y el alcohol.

8.6. Valoración de la calidad

La valoración del riesgo de sesgo fue evaluada por dos revisores (GA, AS) con el objeto de analizar la calidad metodológica de los artículos incluidos.

Para la evaluación de la calidad de los estudios clínicos controlados se utilizó la Guía Cochrane 5.1.0 (<http://handbook.cochrane.org>); las publicaciones fueron consideradas de “bajo riesgo de sesgo” cuando cumplían todos los criterios, “alto riesgo de sesgo” cuando no se cumplía uno o más criterios y por tanto se considera que el estudio presenta un sesgo posible que debilita la fiabilidad de los resultados y “sesgo incierto” (ya fuera por falta de información o incertidumbre sobre el potencial de sesgo).

Para la medición de la calidad de los estudios observacionales no randomizados se utilizó la escala de Newcastle-Ottawa (28); se consideró “bajo riesgo de sesgo” en el caso de una puntuación de estrellas >6 y “alto riesgo de sesgo” en el caso de una puntuación ≤ 6 .

El grado de acuerdo inter-examinador de la evaluación de la calidad metodológica se obtuvo con la prueba kappa de Cohen, siguiendo la escala propuesta por Landis y Koch (29).

8.7. Síntesis de datos

Con la finalidad de resumir y comparar las variables de resultados entre los diferentes estudios, las medias de los valores de las variables principales fueron agrupadas según el grupo de estudio.

Puesto que las medias encontradas en los estudios analizados procedían de muestras con diferente número de pacientes con osteonecrosis de los maxilares fue necesario calcular la media ponderada con el fin de obtener unos resultados más representativos. En función del tipo de variable a estudiar, para el cálculo de la ponderación se dividió el número de pacientes con osteonecrosis (para la tasa de frecuencia de osteonecrosis) de cada estudio, por el total de pacientes de todos los estudios y se multiplicó por el valor de media reportada por cada estudio. Esto se hizo para todas las variables de

resultado analizadas y para cada uno de los grupos de estudio; grupo de denosumab (Prolia®) y grupo de bifosfonatos orales.

Un metaanálisis no se pudo llevar a cabo por la falta de estudios randomizados que comparan ambos grupos de tratamiento, por lo que los resultados se enfocaron hacia un estudio descriptivo de las variables.

9. RESULTADOS

9.1. Selección de estudios. Flow chart

Se obtuvieron un total de 620 artículos del proceso de búsqueda inicial: Medline - PubMed (n=150), SCOPUS (n=340) y Web of Science (n=125). Además, se obtuvieron 5 estudios adicional a través de la búsqueda manual (lista de referencias y fuentes primarias). De estas publicaciones, 39 se identificaron como artículos potencialmente elegibles mediante el cribado por títulos y resúmenes. Los artículos de texto completo fueron posteriormente obtenidos y evaluados a fondo. Como resultado, 12 artículos cumplieron con los criterios de inclusión y fueron incluidos en la presente revisión sistemática (Fig. 1). La información relacionada con los artículos excluidos (y las razones de su exclusión) se presenta en la Tabla 3.

El valor k para el acuerdo interexaminador sobre la inclusión de los estudios fue de 0,92 (títulos y resúmenes) y 1.0 (textos completos) lo que indica un acuerdo "bueno" y "completo", respectivamente, según los criterios de Landis y Koch (29).

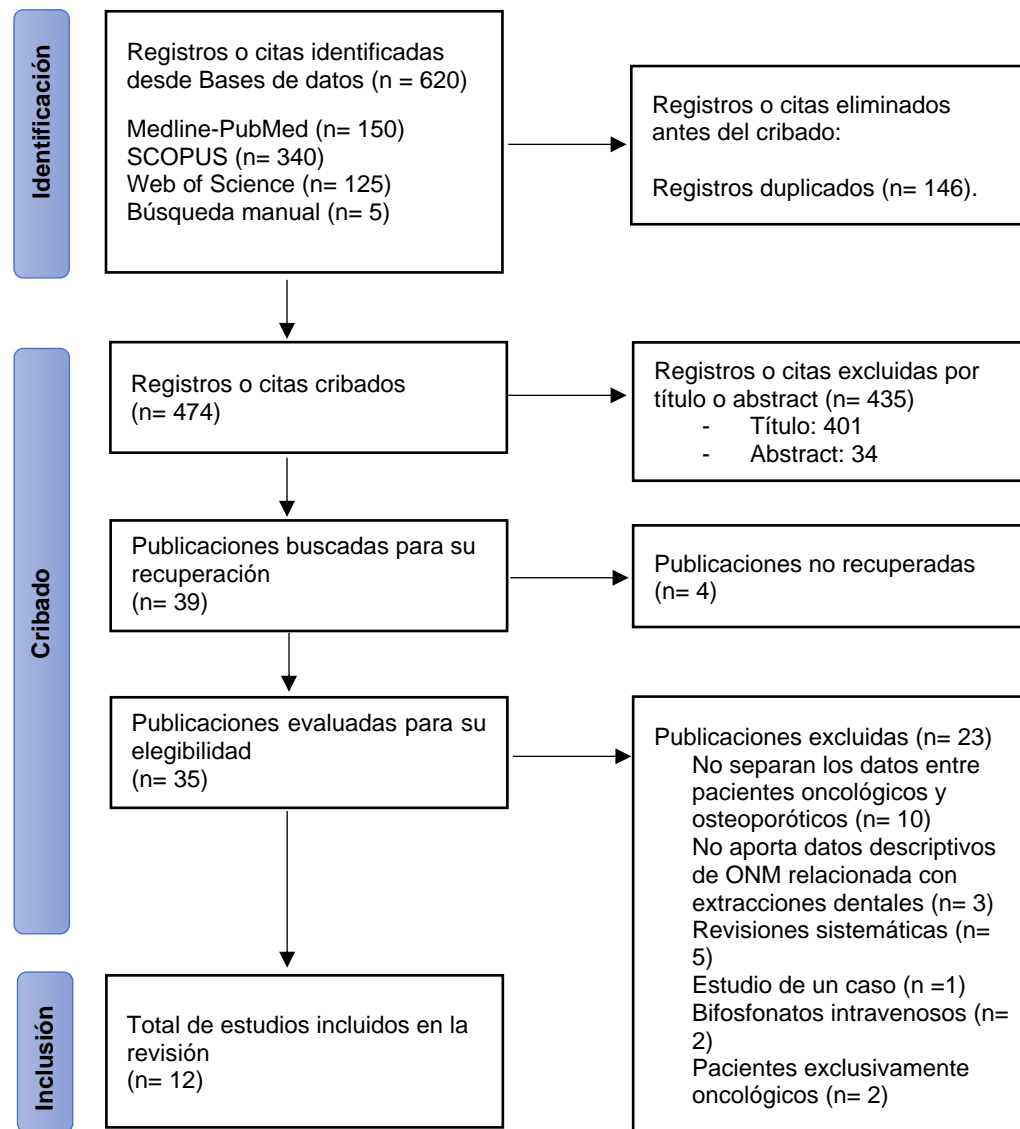


Fig. 1. Diagrama de flujo de búsqueda y proceso de selección de títulos durante la revisión sistemática.

Tabla 3: Artículos excluidos (y su razón de exclusión) de la presente revisión sistemática.

Autor. Año	Publicación	Motivo de exclusión
Allen. 2011 (30)	Odontology	Revisión sistemática
Fleisher. 2013 (31)	Journal of oral and maxillofacial surgery	No aporta datos descriptivos de ONM relacionada con extracciones dentales
Rachner. 2013 (32)	Mayo Clinic proceedings	Estudio de un caso
Tardast. 2015 (33)	Journal of Applied Oral Science	No separa los datos entre pacientes oncológicos y osteoporóticos
Yazdi. 2015 (34)	Oral surgery, oral medicine, oral pathology and oral radiology	No separa los datos entre pacientes oncológicos y osteoporóticos
Favia. 2016 (35)	International journal of	No aporta datos descriptivos

	dentistry	de ONM relacionada con extracciones dentales
Sopieñ. 2017 (36)	Menopause review	Revisión sistemática
Fung. 2017 (37)	Oral diseases	No separa los datos entre pacientes oncológicos y osteoporóticos
Lungu. 2018 (38)	Clujul Medical	Pacientes exclusivamente oncológicos
Messer. 2018 (39)	Bone	Pacientes exclusivamente oncológicos
Aljohani. 2018 (40)	Journal of cranio-maxillo-facial surgery	No separa los datos entre pacientes oncológicos y osteoporóticos
Hallmer. 2018 (41)	Oral surgery, oral medicine, oral pathology and oral radiology	No aporta datos descriptivos de ONM relacionada con extracciones dentales
Voss. 2018 (42)	Odontology	Bifosfonatos intravenosos
Veszelyne. 2019 (43)	BMJ open	No separa los datos entre pacientes oncológicos y osteoporóticos
Shibahara. 2019 (44)	The Tohoku journal of experimental medicine	Revisión sistemática
Schwaneck. 2020 (45)	Zeitschrift fur Rheumatologie	Bifosfonatos intravenosos
Otto. 2021 (46)	Medicina	Revisión sistemática
Pippi. 2021 (47)	Journal of oral and maxillofacial surgery	No separa los datos entre pacientes oncológicos y osteoporóticos
Ristow. 2021 (48)	Oral diseases	No separa los datos entre pacientes oncológicos y osteoporóticos
Mirelli. 2022 (49)	Dentistry Journal	Revisión sistemática
Shimizu. 2022 (50)	Healthcare	No separa los datos entre pacientes oncológicos y osteoporóticos
Smith. 2022 (51)	Australian dental journal	No separa los datos entre pacientes oncológicos y osteoporóticos
Wick. 2022 (52)	Clinical oral investigations	No separa los datos entre pacientes oncológicos y osteoporóticos

9.2. Análisis de las características de los estudios revisados

De los 12 artículos incluidos en la presente revisión, seis artículos describían la tasa de frecuencia de la osteonecrosis de los maxilares mediante el empleo de bifosfonatos orales (5,53–56), seis mediante el empleo de denosumab (57–61) y uno realizaba una comparativa de ambos grupos de tratamiento (62).

2 artículos fueron controlados aleatorizados (53,58), 5 fueron estudios prospectivos (5,54,55,57,60) y 4 retrospectivos (56,59,61,62). En los estudios randomizados el paciente fue la unidad de asignación al azar.

Se trataron un total de 2880 pacientes: 2327 tratados con bifosfonatos orales, 553 tratados con Prolia. El tiempo de exposición a los bifosfonatos fue de un rango mínimo de 2 años a un rango máximo de 4,3 años y para el denosumab fue de un rango mínimo de 1 año a un rango máximo de 10 años. Las vacaciones del fármaco referida en el grupo de estudio bifosfonatos orales fue de un rango mínimo de 3 meses antes hasta un rango máximo de 7,7 meses antes de la extracción dental y en el grupo de denosumab fue de un rango mínimo de 3,33 meses hasta un rango máximo de 6,22 meses antes de la extracción dental; mientras el tiempo de reanudación del fármaco fue en grupo de bifosfonatos orales de 1,5 meses después de la extracción dental y en el grupo de denosumab fue de un rango mínimo de 1,7 meses después hasta un rango máximo de 9,46 meses después.

Respecto al tiempo de cicatrización, solo el grupo de bifosfonatos dio informaciones relativas al tema, informando de un rango mínimo de 1 mes, hasta un rango máximo de 27 meses de cicatrización.

En el grupo de bifosfonatos orales el tiempo de seguimiento mínimo fue de 6 meses hasta un tiempo máximo de 72 meses y para el grupo de estudio denosumab fue de 1 mes mínimo hasta 60 meses máximo de seguimiento (Tabla 4).

Tabla 4: Características de los estudios revisados.

Variables de las características de los estudios	Bifosfonatos orales	Denosumab	Bifosfonatos orales y denosumab	Total
Tipo de estudio				
Randomizado	1	1	0	2
Prospectivo no randomizado	3	2	0	5
Retrospectivo	1	2	1	4
N° pacientes (rango mínimo- máximo)	2327	553		2880

Tiempo de exposición a los fármacos (años)	2-4,3	1-10	1-10
Retirada del fármaco (meses, rango mínimo-máximo)	3-7,7	3,33-6,22	3-6,22
Tiempo de reanudación del fármaco (meses)	1,5	1,7-9,46	1,5-9,46
Tiempo de cicatrización de la herida (meses, rango mínimo- máximo)	1-27	-	1-27
Tiempo de seguimiento (meses rango mínimo- máximo)	6-72	1-60	1-72

9.3. Evaluación de la calidad metodológica y riesgo de sesgo

Los estudios randomizados fueron considerados de alto riesgo de sesgo (Tabla 5). Para los estudios observaciones no randomizados, 7 fueron considerados de bajo riesgo de sesgo y 1 de alto sesgo (Tablas 6 y 7).

El valor k (Cohen kappa test) sobre el acuerdo entre los revisores de la calidad metodológica fue de 0,75 según la escala de Landis & Koch (29). El sesgo de detección y selección (ocultación de la asignación, cegamiento de personal, pacientes y evaluadores) fueron los ítems de mayor riesgo de sesgo (Fig. 2)

	Generar secuencia aleatorizada (sesgo selección)	Ocultación de la asignación (sesgo selección)	Cegamientos participantes y personal (sesgo detección)	Cegamiento evaluación de resultados (sesgo detección)	Seguimiento y exclusiones (sesgo deserción)	Descripción selectiva (sesgo informe)	Otros sesgos
Mozzati y cols. 2013 (53)	+	-	-	-	+	+	+
Poxleitner y cols. 2020 (58)	+	-	-	-	+	+	+

Tabla 5: Medición del riesgo de sesgo de los estudios randomizados según la guía Cochrane.

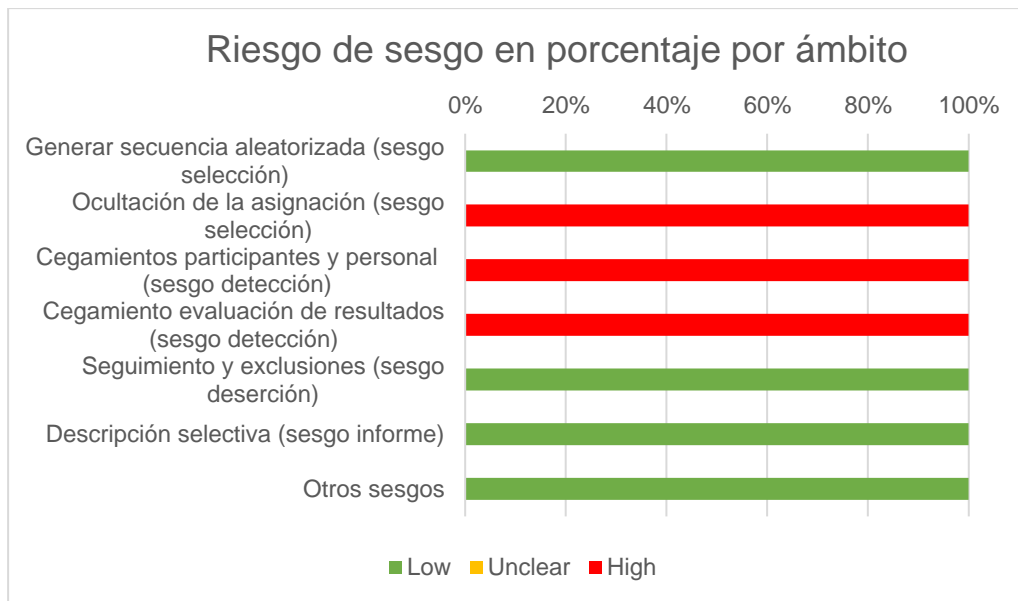


Fig. 2. Representación del riesgo de sesgo

	Definición de los casos	Representatividad	Selección de los controles	Definición de los controles	Comparabilidad (factor más importante)	Comparabilidad (cualquier otra variable)	Comprobación de la exposición	Mismo método para ambos grupos	Tasa de abandonos	Total
Hasegawa y cols. 2013 (54)	★	★	★	★	★	★	★	★	★	9
Hutcheson y cols. 2014 (55)	★	★	★	★	★	★	★	★	★	9
Jeong y cols. 2017 (56)	★	★	-	-	★	★	★	★	★	7
Shudo y cols. 2018 (5)	★	★	-	-	★	★	★	★	★	7

Tabla 6: Medición del riesgo de sesgo de los estudios observacionales no randomizados con la escala Newcastle-Ottawa – estudios observacionales con grupo control no randomizado.

	Representatividad cohorte	Selección cohorte no expuesta	Comprobación exposición	Demostración no presencia variable	Comparabilidad (factor más importante)	Comparabilidad (otros factores)	Medición resultados	Suficiente seguimiento	Tasa de abandonos	Total
Matsumoto y cols. 2017 (57)	★	-	-	★	★	★	★	★	★	7
Pick y cols. 2021 (59)	★	-	-	★	★	★	★	★	★	7

Seki y cols. 2022 (62)	☆	-	-	☆	☆	☆	☆	☆	-	6
Jung y cols. 2022 (61)	☆	-	-	☆	☆	☆	☆	☆	☆	7

Tabla 7: Medición del riesgo de sesgo de los estudios observacionales no randomizados con la escala Newcastle-Ottawa – estudios observaciones cohortes sin grupo control.

9.4. Síntesis de resultados

9.4.1. Osteonecrosis de los maxilares

La principal pregunta de investigación en este estudio fue investigar la incidencia de MRONJ después de las extracciones dentales realizadas después del inicio del tratamiento con bifosfonatos orales y denosumab.

En relación con el tratamiento antirresortivo denosumab, seis estudios proporcionaron datos sobre la osteonecrosis de los maxilares (57–62). La frecuencia de aparición de la osteonecrosis de los maxilares, expresada en porcentaje, fue de 3,6% con un rango de 0% (57,58) a 18% (59).

En cuanto al tratamiento antirresortivo con bifosfonatos orales, seis estudios aportaron datos sobre la osteonecrosis de los maxilares (5,53–56,62). La frecuencia de aparición de la osteonecrosis de los maxilares, expresada en porcentaje, fue de 0,74% con un rango de 0% (5,53,62) a 3,4% (56).

Tres estudios en el grupo de denosumab (59,61,62) y dos en el grupo de bifosfonatos orales (54,62) aportaron datos respecto al tiempo de retirada del fármaco hasta la extracción, así como el tiempo de reanudación del fármaco después de la extracción dental en el grupo de denosumab y 2 en el grupo de bifosfonatos orales (54,62). En el grupo denosumab el tiempo medio de retirada del fármaco antes de las extracciones, reportada en meses, fue de 3,17 con un rango mínimo de 3,3 (62) y un rango máximo de 6,22 meses (61). Pick y cols. (59) informaron que antes de la extracción dental retiraron el denosumab, pero no especificaron sobre el tiempo de retirada. El tiempo de reanudación del fármaco después de la extracción dental fue en media de 5,58 meses, con un rango mínimo de 1,7 meses (62) hasta un rango máximo de 9,46 meses (61).

En el grupo de bifosfonatos, Hasegawa y cols. (54) Informaron de la retirada del fármaco 3 meses antes de la extracción, pero no especificaron

cuando reanudaron el fármaco; a diferencia de Seki y cols. (62) que informaron de retirar el fármaco 7,7 meses antes de la extracción dental y de reanudarlo 1,5 meses después de la extracción. La media de retirada en este grupo de estudio fue de 6,85 meses y el tiempo de reanudación 1,5 meses.

Respecto al tiempo de cicatrización de la herida a las 8 semanas, Matsumoto y cols. (57), Poxleitner y cols. (58), en el grupo denosumab, informaron de una cicatrización completa sin ninguna complicación postoperatoria así como Mozzati y cols. (53), Shudo y cols. (5) y Seki y cols. (62) en el grupo bifosfonatos. Esto difiere de los resultados de Pick y cols. (59) y Hasegawa y cols. (54) que informaron de una cicatrización incompleta de la herida a las 8 semanas de la extracción con dehiscencia de la misma, dolor y enrojecimiento de la zona y como consecuencia el desarrollo de la MRONJ. Por otro lado, Anthony y cols. (60), Jung y cols. (61), Seki y cols. (62) y Hutcheson y cols. (55) afirmaron con datos clínicos de una cicatrización incompleta a las 8 semanas sin informar de complicaciones postoperatoria. Jeong y cols. (56) no proporcionó ninguna información sobre esta variable.

El estadio 2 de la enfermedad fue el más común en ambos grupos de estudio (denosumab y bifosfonatos orales). El tiempo de seguimiento medio fue de 27,5 meses en el grupo denosumab y 39,83 meses en el grupo bifosfonatos orales.

Para obtener el porcentaje de la tasa de frecuencia de osteonecrosis de los maxilares se utilizó la media aritmética. La tasa de incidencia de MRONJ se calculó incluyendo a los pacientes que presentaron osteonecrosis en el sitio de extracción dental en ausencia de signos previos de MRONJ con el número total de la muestra.

Los resultados descriptivos sobre la tasa de frecuencia de la osteonecrosis de los maxilares se muestran en la Tabla 8.

Tabla 8: Resultados descriptivos de la frecuencia de aparición de la osteonecrosis de los maxilares relacionada con las extracciones dentales recogidas por los estudios.

	N° muestra tot.	N° pacientes con ONM	Osteonecrosis de los maxilares
ESTUDIOS BIFOSFONATOS ORALES			%
Mozzati y cols. 2013 (53)	700	0	0
Hasegawa y cols. 2013 (54)	201	1	0,5
Hutcheson y cols. 2014 (55)	950	4	0,4
Jeong y cols. 2017 (56)	320	11	3,4
Shudo y cols. 2018 (5)	132	0	0
Seki y cols. 2022 (62)	24	0	0
TOTAL media aritmética	2327	16	0,7
ESTUDIOS DENOSUMAB			
Matsumoto y cols. 2017 (57)	5	0	0
Poxleitner y cols. 2020 (58)	24	0	0
Pick y cols. 2021 (59)	38	7	18,4
Anthony y cols. 2022 (60)	426	10	2,3
Jung y cols. 2022 (61)	52	1	1,9
Seki y cols. 2022 (62)	8	2	25
TOTAL media aritmética	553	20	3,6

9.4.2. Protocolos quirúrgicos de extracción con respecto a la frecuencia de aparición de MRONJ.

La mayoría de las extracciones se realizaron con más prevalencia en la mandíbula que en el maxilar, y se encontró que el sitio de extracción más común fue la zona posterior con respecto a la zona anterior.

En relación al grupo de denosumab, cuatro estudios aportaron información sobre el protocolo quirúrgico (57–59,62).

La anestesia local fue la más utilizada (57,58,62) así como fue de elección la técnica de extracción atraumática (58,59). Tras la extracción, Poxleitner y cols. (58) legó suavemente el alveolo de extracción y Matsumoto y cols., Poxleitner y cols. en su protocolo A y Pick y cols. realizaron un alisado de los bordes del lugar de extracción (57–59). La mayoría de los colgajos eran mucoperiósticos (colgajo de espesor total) con incisión de descarga para garantizar el cierre de la herida sin tensión.

En el estudio controlado aleatorizado de Poxleitner y cols. (58) se comparó un grupo donde se utilizó un Protocolo A, que consistió en realizar un cierre primario de la herida, con un Protocolo B que consistió en la inserción de PRF (fibrina rica en plaquetas) dentro del alveolo. Utilizó tubos de vidrio de 10 ml para extraer sangre venosa de los pacientes de las venas periféricas del miembro superior y la cantidad de sangre se determinó en función del tamaño previsto del alveolo de extracción y del número de dientes que debían extraerse. Una vez obtenido el coagulo, se comprimió suavemente para obtener un tapón de PRF y se rellenó el alveolo de extracción. El protocolo A utilizó un colgajo mucoperióstico, a diferencia del protocolo B que no despegó ningún colgajo. Pick y cols. (59) en su estudio retrospectivo colocó también un injerto de colágeno dentro de los alveolos de extracción. Se realizó la sutura del lugar de extracción en todos los protocolos para garantizar el cierre primario y se retiró la sutura a las 2 semanas cuando se logró la curación completa de la mucosa. El seguimiento postoperatorio consistió en recomendar dieta blanda y no llevar dentadura postiza durante el periodo de cicatrización.

En relación al grupo bifosfonatos orales, seis estudios aportaron datos sobre el protocolo quirúrgico (5,53–56,62).

Shudo y cols. (5) en su estudio retrospectivo, antes de la extracción, informó el paciente sobre la higiene oral, realizó el tratamiento de las caries, periodontitis y ajuste de la dentadura si fuera necesario.

La anestesia local fue utilizada en 3 estudios (55,56,62), mientras la anestesia troncular fue la utilizada en el estudio prospectivo de Mozzati y cols. (53) que comparó dos grupos de estudio utilizando dos protocolos diferentes; protocolo A con cirugía delicada y cierre por primera intención, protocolo B con avulsión no traumática y cierre por segunda intención. El protocolo A consistió en realizar un despegamiento de esperó total, no utilizar ningún tipo de biomaterial y colocar una sutura reabsorbible. El protocolo B realizó la técnica sin despegamiento de colgajo y aplicó una esponja de gelatina reabsorbible hemostática dentro del alveolo de extracción. La avulsión atraumática fue la clave en el estudio de Mozzati y cols. (protocolo b) (53) Hutcherson y cols. (55) y Shudo y cols. (5). Se utilizó, en caso necesario, la odontosección en el

estudio de Hasegawa y cols. (54), Hutcheson y cols. (55) y Seki y cols. (62). Todas las zonas de extracción se suturaron, garantizando el cierre de primera intención y se retiraron después de una semana.

Los resultados descriptivos sobre los factores de riesgo asociados al desarrollo de la osteonecrosis de los maxilares se muestran en la [Tabla 9](#).

Tabla 9: Resultados descriptivos de los protocolos quirúrgicos recogidos por los estudios.

ESTUDIOS	N° pacientes	Técnica de extracción		N° de casos ONM
ESTUDIOS BIFOSFONATOS ORALES				
Mozzati y cols. 2013 (53)	700	<i>Protocolo A</i> cirugía minimamente invasiva y CPI	<i>Protocolo B</i> avulsión atraumática y CSI	0
Hasegawa y cols. 2013 (54)	201	Incisiones, alveolectomía, odontosección. CPI		1
Hutcheson y cols. 2014 (55)	950	Extracción atraumática. CPI		4
Jeong y cols. 2017 (56)	320	CPI		11
Shudo y cols. 2018 (5)	132	Extracción atraumática. CPI		0
Seki y cols. 2022 (62)	24	Odontosección. CPI		0
ESTUDIOS DENOSUMAB				
Matsumoto y cols. 2017 (57)	5	Alisado de los bordes. Colgajo de espesor total. CPI		0
Poxleitner y cols. 2020 (58)	24	<i>Protocolo A</i> CPI	<i>Protocolo B</i> Inserción PRF	0
Pick y cols. 2021 (59)	38	Extracción atraumática. Alisado de los bordes. Colgajo mucoperiostico. CPI		7
Anthony y cols. 2022 (60)	426	-		10
Jung y cols. 2022 (61)	52	-		1
Seki y cols. 2022 (62)	8	Odontosección. CPI		2

CPI: cierre por primera intención. CSI: cierre segunda intención. PRF: fibrina rica en plaquetas.

[9.4.3. Eficacia de la terapia antibiótica y antiséptica preoperatoria, perioperatoria y postoperatoria](#)

Cuatro estudios informaron datos sobre la terapia antibiótica y antiséptica peroperatoria y postoperatoria, en el grupo de denosumab (57–59,62) y seis en el grupo de bifosfonatos orales (5,53–56,62) y solo 1 proporcionó información sobre la terapia perioperatoria en ambos grupos (62).

En cuanto al protocolo de terapia antibiótica preoperatoria en el grupo de estudio denosumab, se encontró que la profilaxis antibiótica intravenosa es la práctica más común, generalmente iniciada 1 día antes de la intervención. Asimismo, se identificó que la terapia antiséptica más utilizada fue el enjuague con solución de clorhexidina. En lo que respecta a la terapia antibiótica postoperatoria, se evidenció que la práctica común consistió en continuar el antibiótico hasta 1 día después de la intervención, y mantener los enjuagues bucales con clorhexidina hasta 7 días después de la intervención. Los antibióticos más utilizados fueron la amoxicilina o la clindamicina en caso de alergia a la penicilina.

En el grupo de estudio bifosfonatos orales, Mozzati y cols. (53) en su estudio prospectivo controlado, informó de realizar una sesión de higiene bucal profesional 1 semana antes de la intervención. El protocolo de terapia antibiótica preoperatoria más común fue la profilaxis antibiótica con amoxicilina 2g, 1 hora antes de la extracción dental o clindamicina 600mg en caso de alergia a los b-lactámicos. Respecto a la terapia antibiótica postoperatoria, se continuó con los antibióticos utilizados en la profilaxis antibiótica, durante 3 días posteriores a la intervención y se asoció una terapia antiséptica con enjuagues de clorhexidina durante 7 días. En relación a la terapia perioperatoria, el estudio de Seki y cols. (62) en su estudio retrospectivo, reportó el uso de solución salina previo a la sutura. Esto fue igual tanto en el grupo denosumab, como en bifosfonatos orales.

El protocolo de terapia fue similar en los dos grupos de estudio.

ESTUDIOS BIFOSFONATOS ORALES	N° pacientes	Terapia antibiotica y antiseptica			N° de casos ONM
		<i>Preoperatorio</i>	<i>Perioperatoria</i>	<i>Postoperatoria</i>	
Mozzati y cols. 2013 (53)	700	Higiene bucal profiláctica. 1 semana antes. Profilaxis antibiótica 1 día antes	-	Instrucciones de higiene oral	0
Hasegawa y cols. 2013 (54)	201	Profilaxis antibiótica	-	-	1
Hutcheson y cols. 2014 (55)	950	Profilaxis antibiótica 1 h	-	Enjuagues bucales diarios	4

		antes		con solución de clorhexidina (7 días)	
Jeong y cols. 2017 (56)	320	Profilaxis antibiótica 1 h antes	-	Antibiótico durante 3 días	11
Shudo y cols. 2018 (5)	132	Profilaxis antibiótica 1 h antes	-	Antibiótico	0
Seki y cols. 2022 (62)	24	-	Solución salina, antes de suturar	Antibiótico 3 día/ 3 días	0
ESTUDIOS DENOSUMAB					
Matsumoto y cols. 2017 (57)	5	Profilaxis antibiótica 1 día antes	-	Antibiótico 1 día después	0
Poxleitner y cols. 2020 (58)	24	Profilaxis antibiótica 1 día antes	-	Antibiótico 1 día después Enjuagues bucales diarios con solución de clorhexidina	0
Pick y cols. 2021 (59)	38	Profilaxis antibiótica 1 día antes	-	Enjuagues bucales diarios con solución de clorhexidina (7 días)	7
Anthony y cols. 2022 (60)	426	-	-	-	10
Jung y cols. 2022 (61)	52	-	-	-	1
Seki y cols. 2022 (62)	8	-	Solución salina, antes de suturar	Antibiótico 3 día/ 3 días	2

9.4.4. Factores de riesgo que afectan al desarrollo de MRONJ

En relación al grupo denosumab, cinco estudios proporcionaron información sobre los factores de riesgo asociados al desarrollo de la osteonecrosis de los maxilares (57–59,61,62) y seis en el grupo de bifosfonatos orales (5,53–56,62).

Para diferenciar los diferentes factores de riesgo se dividieron aquellos relacionados al fármaco, demográficos, orales y sistémicos.

En relación a los factores de riesgo asociados al fármaco, el único fármaco utilizado en el grupo de estudio denosumab, fue Prolia con 1 inyección subcutánea cada 6 meses. El tiempo de exposición media, expresados en años, fue de 3,2 con un rango mínimo de 1 (58) hasta un rango máximo de 10 (58). La edad media de los pacientes fue de 70,8 años.

En el grupo bifosfonatos orales, el fármaco más utilizado fue Alendronato y el tiempo de exposición media, expresada en años, fue de 7,6, con un rango mínimo de 2 (53) y un rango máximo de 5 (55). La edad media en este grupo de estudio fue de 67,3 años.

El factor de riesgo oral, común en ambos grupos de estudio, fue la periodontitis; así como la localización más frecuente de MRONJ encontrada fue la mandíbula. Respecto a los factores sistémicos más frecuentes, encontrados en ambos grupos de estudio, se vio una relación con la diabetes, y la exposición a otros fármacos como esteroides. Se registró también la presencia de pacientes fumadores.

Los resultados descriptivos sobre los factores de riesgo asociados al desarrollo de la osteonecrosis de los maxilares se muestran en la [Tabla 10](#).

Tabla 10: Resultados descriptivos de los factores de riesgo asociados al desarrollo de la osteonecrosis de los maxilares recogidas por los estudios.

Autores	FR relacionados con el fármaco		FR demográficos	Factores orales	FR sistémicos
	<i>Tiempo de exposición a los fármacos</i>	<i>Tipo/s</i>	<i>Edad media</i>		
ESTUDIOS BIFOSFONATOS ORALES					
Mozzati y cols. 2013 (53)	>2	-	52-79	Periodontitis	Esteroides
Hasegawa y cols. 2013 (54)	2,5 ± 2,4	Alendronato	54	Periodontitis severa con perdida osea	Esteroides
Hutcheson y cols. 2014 (55)	5	Alendronato	71	-	-
Jeong y cols. 2017 (56)	±3	Alen/iban	65	periodontitis	-
Shudo y cols. 2018 (5)	3,4 ± 3,2	Alen/ Risen / Mino/ Ibandronato	71,9 ± 11,4 (40-94)	periodontitis	DM, AR, glucocorticoides, LES, dialisis renal
Seki y cols. 2022 (62)	4,3	Alen/risen/mino	76,3 ± 8,8	-	-
Total media aritmética	7,6	Alendronato	67,3	periodontitis	DM, glucocorticoides, esteroides
ESTUDIOS DENOSUMAB					
Matsumoto y cols. 2017 (57)	-	Prolia	69.3 (42-85)	Periodontitis, RR, raiz fracturada	DM, esteroides
Poxleitner y cols. 2020 (58)	1-10	Prolia	44-87	-	DM, esteroides
Pick y cols. 2021 (59)	4,08 ± 3,30	Prolia	71.54 ± 12,04	-	DM

Anthony y cols. 2022 (60)	-	Prolia	-	-	-
Jung y cols. 2022 (61)	1,2	Prolia	69,08 ± 11,82	Periodontitis crónica activa	DM, HTA, traquomalacia
Seki y cols. 2022 (62)	1,7	Prolia	78.6 ± 7.3	-	-
Total media aritmética	3,2	Prolia	70,8	periodontitis	DM, esteroides

Alen: alendronato. Iban: ibandronato. Risen: risendronato. Mino: minodronato. AR: artritis reumatoides. LES: lupus eritematoso sistémico. HTA: hipertensión arterial.

En el apartado de Anexos se pueden consultar las tablas completas correspondientes a cada una de las variables de estudio analizadas del Grupo de Denosumab: Tabla 11. Tasa de frecuencia de la osteonecrosis de los maxilares; Tabla 12. Protocolos quirúrgicos de extracción; Tabla 13. Terapia antibiótica y antiséptica preoperatoria, perioperatoria, postoperatoria; Tabla 14. Factores de riesgo que afectan al desarrollo de MRONJ. Y del Grupo de Bifosfonatos orales: Tabla 15. Tasa de frecuencia de la osteonecrosis de los maxilares; Tabla 16. Protocolos quirúrgicos de extracción; Tabla 17. Terapia antibiótica y antiséptica preoperatoria, perioperatoria, postoperatoria; Tabla 18. Factores de riesgo que afectan al desarrollo de MRONJ.

10. DISCUSIÓN

La presente revisión bibliográfica proporciona información basada en la evidencia científica sobre los resultados de las extracciones dentales en pacientes osteoporóticos en tratamiento con denosumab en comparación al tratamiento con bifosfonatos orales. El objetivo de esta revisión fue evaluar ambos tratamientos respecto a la frecuencia de aparición de la osteonecrosis de los maxilares; y de forma secundaria estudiar los protocolos quirúrgicos empleados en las extracciones dentales, la terapia antibiótica y antiséptica utilizada y los factores de riesgo que afectan al desarrollo de MRONJ.

10.1. Tasa de frecuencia de la osteonecrosis de los maxilares

El número de casos de MRONJ notificados está aumentando y muchos autores han abordado su manejo (63).

Los resultados de esta revisión sistemática, basada en 12 investigaciones científicas revelaron un mayor riesgo de desarrollar osteonecrosis de los bifosfonatos con el denosumab (Prolia) después de la extracción dental en pacientes osteoporóticos (tasa de osteonecrosis: 3,6% para Prolia y 0,7 para los bifosfonatos orales).

Estos resultados concuerdan con lo reportado en otros estudios (64–66). Ruggiero y cols. (64) en el documento de posición de la Asociación Americana de cirujanos orales y maxilofaciales reportaron una tasa de frecuencia de osteonecrosis de los maxilares entre los pacientes con osteoporosis tratados con bifosfonatos orales entre el 0,02% y el 0,05%. Sin embargo, el riesgo de MRONJ entre los pacientes tratados con denosumab tiene un rango más amplio, del 0,04% al 0,3%. Por otro lado, Papapoulos y cols. (65) reportaron una tasa frecuencia de MRONJ del 0,04% y Bone y cols. del 0,03% para denosumab.

No obstante, todavía hay una falta de investigación clínica sobre el MRONJ inducido por denosumab y su incidencia (61,64). El resultado de esta revisión sistemática podría ser justificado en cuanto los medicamentos inyectables son generalmente relacionados con mayor incidencia de MRONJ, siendo el

denosumab de inyección subcutánea y los bifosfonatos de vía oral, lo que puede reflejar el efecto farmacológico más fuerte de los medicamentos inyectables en la resorción ósea.

10.2. Protocolos quirúrgicos de extracción con respecto a la frecuencia de aparición de MRONJ

La principal pregunta de investigación en este estudio fue investigar la incidencia de MRONJ después de las extracciones dentales realizadas después del inicio del tratamiento con bifosfonatos orales o denosumab. En consecuencia, todos los estudios incluidos muestran este resultado y la mayoría siguen con los protocolos estándar de extracción. No obstante, se encontraron casos de MRONJ después de las extracciones dentales como consecuencia de la dehiscencia de la herida e incompleta cicatrización a las 8 semanas.

La aplicación de un colgajo mucoperióstico para el cierre primario del alveolo de extracción puede proporcionar una barrera hacia la cavidad oral, para evitar la exposición prolongada a las bacterias y crear un espacio protegido para la regeneración ósea (58). Esto ha sido propuesto como medida preventiva por diversos autores (67,68) y se ha observado que influye significativamente en el resultado en pacientes a los que se administra terapia oral con bifosfonatos o denosumab y que se someten a una extracción dental. Los bordes óseos afilados en la región quirúrgica presentan el riesgo de perforación secundaria (57), lo que se ve respaldado por el hallazgo de que, muchos casos de MRONJ se desarrollaron en la lesión de la mucosa delgada (69,70). Heufelder y cols. describieron el tratamiento preventivo como de vital importancia; así, todos los bordes óseos afilados en la región de la cirugía deben suavizarse para minimizar el riesgo de perforación secundaria (71). La fina mucosa oral del borde óseo afilado es fácil de lesionar por irritación traumática. Los bordes óseos afilados deben eliminarse adecuadamente tras la extracción dental; además, los pacientes deben tener cuidado para evitar la perforación traumática de la mucosa por prótesis, alimentos o presión de la lengua durante el tratamiento de cicatrización.

En este estudio, se eliminaron en la medida de lo posible todos los bordes óseos afilados y se cerraron todos los puntos de extracción con una técnica de cierre de primera intención.

En los estudios seleccionados para esta investigación, no se observaron diferencias significativas entre las extracciones dentales realizadas con el cierre de primera intención o de segunda intención, pero otros autores (67,68) encontraron tasas más bajas de MRONJ con cierres primarios que minimizan la exposición ósea en la cavidad oral séptica.

Por lo contrario, Pippi y col. sugirieron incluso que la cicatrización del alveolo de extracción por segunda intención es una opción de tratamiento viable en pacientes que presentan un perfil de riesgo bajo, siempre que se trate de una extracción dental no quirúrgica (72). Por lo tanto, si la literatura existente en relación con este aspecto es controvertida, la presente investigación no hace hincapié en el cierre primario como factor clave para reducir el riesgo de MRONJ después de la extracción dental.

Estos resultados concuerdan con lo reportado en la literatura (73,74). Heufelder y cols., Campisi y cols., recomiendan el empleo de una técnica quirúrgica atraumática con colgajos mucoperiósticos, alisado de los bordes óseos, colgajos preparados para el cierre de la herida sin tensión y suturas eliminadas después de 2 semanas.

En la literatura (75–77) se han descrito protocolos de extracción ajustados para minimizar el riesgo de MRONJ.

En la presente revisión el estudio de Poxleitner y cols. utiliza un protocolo quirúrgico incluyendo la alveolectomía y esto fue exitoso porque ha reducido la tasa de frecuencia de la osteonecrosis de los maxilares a 0% (58).

En acuerdo a que este procedimiento puede aportar un beneficio en la reducción del riesgo, encontramos una revisión sistemática de Gaudin y cols. donde se concluyó que la MRONJ post-extracción se produjo significativamente menos cuando se realizó una alveolectomía. Esto puede ser debido a que los bifosfonatos son fármacos antirresortivos que inhiben la resorción ósea y tras las extracciones dentales se produce una falta de remodelación del proceso

alveolar que conduce a una exposición ósea necrótica en la cavidad oral. La extirpación quirúrgica del hueso que se espera que se remodele tras la extracción podría favorecer una cicatrización completa de la herida y disminuir el riesgo de aparición de MRONJ (75).

En esta revisión, el estudio de Poxleinter y cols. ha propuesto la aplicación de concentrados plaquetarios autólogos (APC) como una medida alternativa para la prevención y el tratamiento de la MRONJ. La fibrina rica en plaquetas (PRF) es un concentrado de plaquetas de segunda generación, producido mediante un procedimiento descrito por primera vez por Choukroun y cols. (78). Esta técnica de procesamiento no requiere anticoagulantes ni activadores químicos adicionales, lo que la convierte en una opción sencilla, rápida y económica para obtener un concentrado de plaquetas autólogo. En acuerdo a este procedimiento Mozzati y cols., Scoletta y cols., investigaron sobre protocolos quirúrgicos con productos biológicos ricos en factores de crecimiento, como el PRGF para aumentar la cicatrización de los tejidos blandos y apareció menos MRONJ tras la extracción cuando se utilizó PRGF (76,77). Esto puede ser debido a que el PRF proporciona una alta concentración de plaquetas activadas envueltas en una estructura tetramolecular de fibrina. Las plaquetas contienen gránulos, ricos en diferentes factores de crecimiento (por ejemplo, factores de crecimiento derivados de las plaquetas, factor de crecimiento endotelial vascular, factor de crecimiento transformante β 1) que pueden favorecer el proceso de cicatrización. Se ha observado que la combinación de estos factores englobados en una matriz de fibrina a alta concentración promueve la angiogénesis y estimula la regeneración epitelial y ósea (58).

A pesar de la eficacia probada de los protocolos preventivos actuales para la extracción dental en pacientes con agentes antirresortivos, solo se puede lograr una reducción significativa del riesgo de MRONJ en la población general si las pruebas de enfoque dental de rutina y el tratamiento preceden al inicio de la terapia antirresortiva (59).

10.3. Eficacia de la terapia antibiótica y antiséptica preoperatoria, perioperatoria y postoperatoria

Aplicando la profilaxis antibiótica y antiséptica preoperatoria perioperatoria y postoperatoria, se obtuvo una incidencia de MRONJ del 3,6% en el grupo de denosumab y 0,7% en el grupo de bifosfonatos orales. Esto es comparable a la tasa de incidencia (2,4%) comunicada por Spanou y cols. lo que sugiere que las medidas preventivas mencionadas mostraron un resultado fiable (79).

La colonización bacteriana del alveolo de extracción podría ser un factor importante en los pacientes que desarrollan MRONJ tras la extracción dental, y varios informes coinciden en que administrar antibióticos preoperatorios y postoperatorios y realizar enjuagues bucales antimicrobianos reduce significativamente el riesgo de MRONJ (58,79–81).

En el presente trabajo de investigación, la mayoría de los estudios seleccionados (9/12) describieron la cobertura antibiótica en el protocolo de extracción y administraron antibióticos por vía parenteral un día antes de la intervención o antibióticos por vía oral una hora antes de las extracciones hasta 7 días después de la intervención. Además, se realizó una sesión de higiene bucal profesional 1 semana antes y enjuagues bucales de clorhexidina a partir del día de la intervención hasta 7 días después de la operación.

Según la literatura existente, el tratamiento antibiótico intravenoso proporciona un inicio rápido de la acción del fármaco y más seguro para garantizar el cumplimiento del paciente. Por otra parte, el tratamiento antibiótico oral prolongado puede no ser adecuado en pacientes con problemas en los que el cumplimiento puede ser un problema grave (79).

En acuerdo a estos procedimientos preventivos, Campisi y cols. adoptó los principios y las buenas prácticas con respecto a las estrategias terapéuticas; prescribir un régimen antibiótico de amplio espectro como parte integral del tratamiento quirúrgico: dosis altas de amoxicilina/ácido clavulánico (1000 mg de TID), más dosis altas de metronidazol (500 mg TID), desde el día anterior a la cirugía y hasta el décimo día postoperatorio. Se deben usar alternativas en caso de alergia reportada a la penicilina (confirmada) (74).

Lodi y col. establecieron un protocolo diseñado para evitar la infección de la cavidad alveolar minimizando la carga bacteriana oral con la higiene oral profesional y enjuague bucal con clorhexidina y evitando la infección local con tratamiento antibiótico, y gel de clorhexidina (81).

A pesar de la falta de consenso, en los últimos años se ha debatido cada vez más la tendencia general a reducir la duración de la administración de antibióticos para prevenir la resistencia bacteriana. La terapia antibiótica prolongada no sólo se ha relacionado con una selección facilitada de cepas bacterianas resistentes, sino que también puede causar reacciones alérgicas retardadas y considerables efectos secundarios gastrointestinales (67,82).

Por tanto, al prescribir profilaxis antibiótica debe tenerse en cuenta este creciente problema de salud pública. La duración del tratamiento debe adaptarse a cada paciente en función de su perfil de riesgo de MRONJ.

10.4. Factores de riesgo que afectan al desarrollo de MRONJ

Además de la extracción dental en sí, se han estudiados los factores de riesgo asociados con el desarrollo de la osteonecrosis de los maxilares inducida por fármacos antirresortivos.

En cuanto a los factores orales predisponentes de la ocurrencia de MRONJ, la mayoría de los pacientes incluidos en esta revisión sistémica presentan periodontitis de leve hasta severa con exposición ósea, un factor de riesgo importante para la osteonecrosis de los maxilares. Esto significa que la periodontitis puede haber sido un factor de riesgo significativo en esta investigación, lo que sugiere la importancia del tratamiento dental preventivo. Nos encontramos de acuerdo con lo anterior, con Marx y cols. que informaron en su estudio prospectivo, de que la periodontitis avanzada fue la causa de MRONJ en el 28,6% (83), y las lesiones inflamatorias existentes, como la enfermedad periodontal y apical, son factores de riesgo conocidos (84). Recientemente, Kim y cols. informaron que la incidencia de la osteonecrosis disminuye si se eliminan las condiciones pre-inflamatorias antes de la extracción y enfatizaron la importancia de la enfermedad pulpar y periodontal como factores locales en la aparición de MRONJ (85). La osteonecrosis se produce cuando se administran inhibidores de bisfosfonatos o RANKL en

presencia de tejido pulpar o periodontal inflamado, porque los agentes antirresortivos afectan la función de varias células inmunitarias, como los neutrófilos y los leucocitos polimorfonucleares, macrófagos y células dendríticas (86,87).

Nuestros datos sugieren que la enfermedad sistémica subyacente y otras exposiciones farmacológicas, pueden aumentar el riesgo de desarrollar la enfermedad. Las comorbilidades más comunes en nuestra investigación son la diabetes y los trastornos inflamatorios sistémicos relacionados con la terapia crónica con glucocorticoides, ya que estos factores pueden afectar negativamente la cicatrización ósea.

De acuerdo a estos resultados, varios informes han sugerido que la diabetes mellitus está asociada con remodelación ósea reducida, isquemia microvascular y cicatrización de la herida comprometida. La terapia crónica con glucocorticoides también tiene efectos adversos sobre el metabolismo óseo, incluida la alteración de la diferenciación y función osteoblástica, y los efectos inmunosupresores y antiangiogénicos adicionales de los glucocorticoides pueden desempeñar un papel importante en el desarrollo de MRONJ (88). Además, las pautas actuales de la Asociación Estadounidense de Cirujanos Orales y Maxilofaciales sugieren que el tratamiento con glucocorticoides supone un riesgo adicional de MRONJ tras la cirugía dentoalveolar (64).

Como la mayoría de los pacientes con MRONJ en esta revisión tenían más de 65 años, la edad puede considerarse un factor significativo que afecta a la incidencia de MRONJ. Sin embargo, estos resultados suelen ser controvertidos ya que la revisión sistemática publicadas por Schwech y cols. reveló que la edad no mostró ninguna relación con la incidencia de MRONJ (89).

En cuanto a la localización de la osteonecrosis, nuestros hallazgos indican que la mandíbula es la zona más afectada. Estos resultados concuerdan con lo reportado en la literatura, que la ubicación del diente extraído es un determinante significativo de la aparición de MRONJ, ya que la MRONJ se presenta con más frecuencia en la mandíbula que en el maxilar (proporción 2:1) (90). Dado que la remodelación del hueso es considerablemente más alta en la mandíbula que en otras partes esqueléticas, una teoría es que los

fármacos antirresortivos suprimen el proceso de remodelación, lo que conduce a daños graves en las mandíbulas.

El mayor tiempo de tratamiento antirresortivo muestra un mayor riesgo de desarrollar MRONJ, lo cual está en línea con las pautas de la Asociación Estadounidense de Cirujanos Orales y Maxilofaciales que describen la duración del tratamiento como un factor de riesgo para la osteonecrosis de los maxilares (91). Por lo contrario, el consumo de tabaco no mostró ninguna relación con la incidencia de MRONJ, un resultado que coincide con el estudio de Hallmer y cols. (92).

10.5. Limitaciones del estudio

La presente revisión evidenció una falta de estudios clínicos comparativos randomizados ya que, de los 12 estudios incluidos, únicamente 2 fueron controlados aleatorizados. La escasez de este tipo de diseño de estudio revela niveles bajos de evidencia según Richards (93), lo que imposibilitó realizar un metaanálisis que pudiera determinar la verdadera frecuencia de osteonecrosis. Por esta razón, los resultados aquí presentados deben interpretarse con cautela y se plantearon de manera descriptiva en cada grupo del estudio.

Otra limitación encontrada fue la variabilidad en el tiempo de seguimiento, en el tiempo de exposición a los fármacos, así como una diferencia significativa en el tamaño de muestra entre los grupos (2327 en bifosfonatos versus 553 en denosumab), lo cual impide una comparación equitativa entre ellos. Esto habría podido aumentar la tasa de frecuencia de la osteonecrosis de los maxilares en el grupo denosumab ya que la media aritmética se realizó con la muestra total de los pacientes. Además, se encontró un posible riesgo de sesgo en el grupo tratado con denosumab debido a la inclusión de pacientes que previamente recibieron bifosfonatos orales. Esto podrían ser otro factor que aumentó la tasa de frecuencia de osteonecrosis en este grupo de estudio. Sin embargo, es importante destacar que no se puede afirmar de manera concluyente la existencia de este sesgo debido a la falta de información sobre este dato.

10.6. Línea de investigaciones futuras

La presente revisión sistemática representa un hito importante en el avance científico, ya que nos brinda la oportunidad de evaluar y analizar de manera rigurosa los estudios existentes en relación a nuestro tema de interés. Sin embargo, debemos reconocer que existen limitaciones en la literatura actual, las cuales resaltan la necesidad de ampliar nuestra investigación para incluir a aquellos pacientes puros, sin influencias o interferencias de tratamientos previos con bifosfonatos, así como a aquellos con comorbilidades similares.

La inclusión de pacientes puros en nuestros estudios es fundamental, ya que nos permite evaluar los efectos y resultados de manera más precisa y directa. Al eliminar cualquier factor que pueda potencialmente influir en los resultados, podremos obtener conclusiones más fiables y significativas.

11. CONCLUSIONES

Conclusiones principales

1. La tasa de frecuencia de osteonecrosis de los maxilares es superior en el grupo de denosumab.

Conclusiones secundarias

2. Todos los protocolos quirúrgicos de extracción resultaron ser eficaces en reducir la incidencia de MRONJ, al igual que la terapia antibiótica y antiséptica utilizada.
3. Varios factores pueden afectar la tasa de incidencia de MRONJ; por lo tanto, se deben eliminar todos los brotes infecciosos antes de iniciar el tratamiento con fármacos antirresortivos y durante el tratamiento mantener una buena higiene oral, tener mayor cuidado con los pacientes de edad mayor de 65 años, en aquellos con un período de administración superior a 3 años y con comorbilidades como diabetes mellitus, y uso concomitante de glucocorticoides.

12. BIBLIOGRAFÍA

1. Chan BH, Yee R, Puvanendran R, Ang S Bin. Medication-related osteonecrosis of the jaw in osteoporotic patients: prevention and management. *Singapore Med J.* 2018 Feb 1;59(2):70.
2. Gaudin E, Seidel L, Bacevic M, Rompen E, Lambert F. Occurrence and risk indicators of medication-related osteonecrosis of the jaw after dental extraction: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Periodontol.* 2015 Oct 1;42(10):922–32.
3. Uyanne J, Calhoun CC, Le AD. Antiresorptive drug-related osteonecrosis of the jaw. *Dent Clin North Am.* 2014;58(2):369–84.
4. Aljohani S, Fliefel R, Ihbe J, Kühnisch J, Ehrenfeld M, Otto S. What is the effect of anti-resorptive drugs (ARDs) on the development of medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ) in osteoporosis patients: A systematic review. *J Craniomaxillofac Surg.* 2017 Sep 1;45(9):1493–502.
5. Shudo A, Kishimoto H, Takaoka K, Noguchi K. Long-term oral bisphosphonates delay healing after tooth extraction: a single institutional prospective study. *Osteoporosis International.* 2018 Oct 2;29(10):2315–21.
6. Ruggiero SL, Dodson TB, Fantasia J, Goodday R, Aghaloo T, Mehrotra B, et al. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw--2014 update. *J Oral Maxillofac Surg.* 2014;72(10):1938–56.
7. Bone HG, Chapurlat R, Brandi ML, Brown JP, Czerwiński E, Krieg MA, et al. The Effect of Three or Six Years of Denosumab Exposure in Women With Postmenopausal Osteoporosis: Results From the FREEDOM Extension. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013 Nov 1;98(11):4483.
8. Conejo BM, Gallego Coterón M, García P, Angulo V, Fernández-Tresguerres Hernández-Gil I. Osteonecrosis de los Maxilares:

- Bifosfonatos vs Denosumab Osteonecrosis of the Jaw: Bisphosphonates vs Denosumab. *Psychologia Latina* Copyright. 2018;Especial:324–6.
9. Sidhu HK. Denosumab, an Alternative to Bisphosphonates but also Associated with Osteonecrosis of the Jaw--What is the Risk? *Dent Update*. 2015 Jun;42(5):436-438,440.
 10. Marx RE, Sawatari Y, Fortin M, Broumand V. Bisphosphonate-induced exposed bone (osteonecrosis/osteopetrosis) of the jaws: risk factors, recognition, prevention, and treatment. *J Oral Maxillofac Surg*. 2005;63(11):1567–75.
 11. Van den Wyngaert T, Huizing MT, Vermorken JB. Bisphosphonates and osteonecrosis of the jaw: cause and effect or a post hoc fallacy? *Ann Oncol*. 2006;17(8):1197–204.
 12. Ponte Fernández N, Estefania Fresco R, Manuel Aguirre Urizar J, Manuel Aguirre Urizar J. Bisphosphonates and Oral Pathology I. General and preventive aspects. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2006;11:396–400.
 13. Badros A, Weikel D, Salama A, Goloubeva O, Schneider A, Rapoport A, et al. Osteonecrosis of the jaw in multiple myeloma patients: clinical features and risk factors. *J Clin Oncol*. 2006 Feb 20;24(6):945–52.
 14. Ruggiero SL, Fantasia J, Carlson E. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: background and guidelines for diagnosis, staging and management. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2006 Oct;102(4):433–41.
 15. Dental management of patients receiving oral bisphosphonate therapy: expert panel recommendations. *J Am Dent Assoc*. 2006;137(8):1144–50.
 16. Ruggiero SL, Dodson TB, Aghaloo T, Carlson ER, Ward BB, Kademani D. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons' Position Paper on Medication-Related Osteonecrosis of the Jaws—2022 Update. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2022 May 1;80(5):920–43.
 17. Bagan J V., Hens-Aumente E, Leopoldo-Rodado M, Poveda-Roda R, Bagan L. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: study of the

- staging system in a series of clinical cases. *Oral Oncol.* 2012 Aug;48(8):753–7.
18. Campisi G, Mauceri R, Bertoldo F, Fusco V, Bedogni A. A pragmatic window of opportunity to minimise the risk of MRONJ development in individuals with osteoporosis on Denosumab therapy: a hypothesis. *Head Face Med.* 2021 Dec 1;17(1).
 19. Campisi G, Fedele S, Fusco V, Pizzo G, Di Fede O, Bedogni A. Epidemiology, clinical manifestations, risk reduction and treatment strategies of jaw osteonecrosis in cancer patients exposed to antiresorptive agents. 2014 Feb 3;10(2):257–75.
 20. Arce K, Assael LA, Weissman JL, Markiewicz MR. Imaging Findings in Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of Jaws. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery.* 2009 May 1;67(5):75–84.
 21. Di Fede O, Panzarella V, Mauceri R, Fusco V, Bedogni A, Lo Muzio L, et al. The Dental Management of Patients at Risk of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw: New Paradigm of Primary Prevention. *Biomed Res Int.* 2018;2018.
 22. Ristow O, Rückschloß T, Moratin J, Müller M, Kühle R, Dominik H, et al. Wound closure and alveoplasty after preventive tooth extractions in patients with antiresorptive intake—A randomized pilot trial. *Oral Dis.* 2021;27(3):532–46.
 23. Pippi R, Giuliani U, Tenore G, Pietrantonio A, Romeo U. What is the Risk of Developing Medication-Related Osteonecrosis in Patients With Extraction Sockets Left to Heal by Secondary Intention? A Retrospective Case Series Study. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery.* 2021 Oct;79(10):2071–7.
 24. Hasegawa T, Kawakita A, Ueda N, Funahara R, Tachibana A, Kobayashi M, et al. A multicenter retrospective study of the risk factors associated with medication-related osteonecrosis of the jaw after tooth extraction in patients receiving oral bisphosphonate therapy: can primary wound

- closure and a drug holiday really prevent MRONJ? *Osteoporosis International*. 2017 Aug 27;28(8):2465–73.
25. Taguchi A, Shiraki M, Tsukiyama M, Miyazaki T, Soen S, Ohta H, et al. Impact of Osteonecrosis of the Jaw on Osteoporosis Treatment in Japan: Results of a Questionnaire-Based Survey by the Adequate Treatment of Osteoporosis (A-TOP) Research Group. *Calcif Tissue Int*. 2015 Jul 26;97(6):542–50.
 26. Lewis MAO, Lamey PJ. Prescribing for Oral Medicine in Primary Care. 2019;195–203.
 27. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Int J Surg*. 2010;8(5):336–41.
 28. Stang A. Critical evaluation of the Newcastle-Ottawa scale for the assessment of the quality of nonrandomized studies in meta-analyses. *Eur J Epidemiol*. 2010 Sep;25(9):603–5.
 29. Landis JR, Koch GG. An Application of Hierarchical Kappa-type Statistics in the Assessment of Majority Agreement among Multiple Observers. *Biometrics*. 1977 Jun;33(2):363.
 30. Allen MR. The effects of bisphosphonates on jaw bone remodeling, tissue properties, and extraction healing. *Odontology*. 2011 Jan 1;99(1):8–17.
 31. Fleisher KE, Jolly A, Venkata UDC, Norman RG, Saxena D, Glickman RS. Osteonecrosis of the jaw onset times are based on the route of bisphosphonate therapy. *J Oral Maxillofac Surg*. 2013 Mar;71(3):513–9.
 32. Rachner TD, Platzbecker U, Felsenberg D, Hofbauer LC. Osteonecrosis of the jaw after osteoporosis therapy with denosumab following long-term bisphosphonate therapy. *Mayo Clin Proc*. 2013;88(4):418–9.
 33. Tardast A, Sjöman R, Abtahi J. Bisphosphonate associated osteomyelitis of the jaw in patients with bony exposure: prevention, a new way of thinking. *Journal of Applied Oral Science*. 2015 Jul 28;23(3):310.

34. Yazdi PM, Schiodt M. Dentoalveolar trauma and minor trauma as precipitating factors for medication-related osteonecrosis of the jaw (ONJ): a retrospective study of 149 consecutive patients from the Copenhagen ONJ Cohort. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2015 Apr 1;119(4):416–22.
35. Favia G, Tempesta A, Limongelli L, Crincoli V, Maiorano E. Medication-Related Osteonecrosis of the Jaws: Considerations on a New Antiresorptive Therapy (Denosumab) and Treatment Outcome after a 13-Year Experience. *Int J Dent.* 2016;2016.
36. Sopiñ R, Rynio P, Kubala E, Milewska E, Meczekalski B. Denosumab - a new medication in the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Prz Menopauzalny.* 2017;16(3):75–8.
37. Fung PPL, Bedogni G, Bedogni A, Petrie A, Porter S, Campisi G, et al. Time to onset of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: a multicentre retrospective cohort study. *Oral Dis.* 2017 May 1;23(4):477–83.
38. Lungu AE, Lazar MA, Tonea A, Rotaru H, Roman RC, Badea ME. Observational study of the bisphosphonate-related osteonecrosis of jaws. *Clujul Medical.* 2018;91(2):209.
39. Messer JG, Mendieta Calle JL, Jiron JM, Castillo EJ, Van Poznak C, Bhattacharyya N, et al. Zoledronic acid increases the prevalence of medication-related osteonecrosis of the jaw in a dose dependent manner in rice rats (*Oryzomys palustris*) with localized periodontitis. *Bone.* 2018 Mar 1;108:79–88.
40. Aljohani S, Gaudin R, Weiser J, Tröltzsch M, Ehrenfeld M, Kaeppler G, et al. Osteonecrosis of the jaw in patients treated with denosumab: A multicenter case series. *J Craniomaxillofac Surg.* 2018 Sep 1;46(9):1515–25.
41. 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 Dec 1;126(6):477–85.
42. Voss PJ, Steybe D, Poxleitner P, Schmelzeisen R, Munzenmayer C, Fuellgraf H, et al. Osteonecrosis of the jaw in patients transitioning from bisphosphonates to denosumab treatment for osteoporosis. *Odontology*. 2018 Oct 1;106(4):469–80.
43. Veszelyne Kotan E, Bartha-Lieb T, Parisek Z, Meskó A, Vaszilkó M, Hankó B. Database analysis of the risk factors of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw in Hungarian patients. *BMJ Open*. 2019 May 1;9(5).
44. Shibahara T. Antiresorptive Agent-Related Osteonecrosis of the Jaw (ARONJ): A Twist of Fate in the Bone. *Tohoku J Exp Med*. 2019 Feb 1;247(2):75–86.
45. Schwaneck EC, Streit A, Krone M, Hartmann S, Müller-Richter U, Kübler AC, et al. Osteoporosis therapy in patients with inflammatory rheumatic diseases and osteonecrosis of the jaw. *Z Rheumatol*. 2020 Mar 1;79(2):203–9.
46. Otto S, Aljohani S, Fliefel R, Ecke S, Ristow O, Burian E, et al. Infection as an Important Factor in Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw (MRONJ). *Medicina (Kaunas)*. 2021;57(5).
47. Pippi R, Giuliani U, Tenore G, Pietrantonio A, Romeo U. What is the Risk of Developing Medication-Related Osteonecrosis in Patients With Extraction Sockets Left to Heal by Secondary Intention? A Retrospective Case Series Study. *J Oral Maxillofac Surg*. 2021 Oct 1;79(10):2071–7.
48. Ristow O, Rückschloß T, Moratin J, Müller M, Kühle R, Dominik H, et al. Wound closure and alveoplasty after preventive tooth extractions in patients with antiresorptive intake-A randomized pilot trial. *Oral Dis*. 2021 Apr 1;27(3):532–46.
49. Mirelli C, Marino S, Bovio A, Pederelli S, Dall'agnola C, Gianni AB, et al. Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw in Dental Practice: A

- Retrospective Analysis of Data from the Milan Cohort. *Dent J (Basel)*. 2022 May 1;10(5).
50. Shimizu R, Sukegawa S, Sukegawa Y, Hasegawa K, Ono S, Nakamura T, et al. Incidence and Risk of Anti-Resorptive Agent-Related Osteonecrosis of the Jaw after Tooth Extraction: A Retrospective Study. *Healthcare*. 2022 Jul 1;10(7).
 51. Smith S, Finn B, Goss AN. Medication-related osteonecrosis of the jaws: a single centre, Far North Queensland case series. *Aust Dent J*. 2022 Jun 1;67(2):168–71.
 52. Wick A, Bankosegger P, Otto S, Hohlweg-Majert B, Steiner T, Probst F, et al. Risk factors associated with onset of medication-related osteonecrosis of the jaw in patients treated with denosumab. *Clin Oral Investig*. 2022 Mar 1;26(3):2839–52.
 53. Mozzati M, Arata V, Gallesio G. Tooth extraction in osteoporotic patients taking oral bisphosphonates. *Osteoporos Int*. 2013 May;24(5):1707–12.
 54. Hasegawa T, Ri S, Umeda M, Komatsubara H, Kobayashi M, Shigeta T, et al. The observational study of delayed wound healing after tooth extraction in patients receiving oral bisphosphonate therapy. *J Craniomaxillofac Surg*. 2013 Oct;41(7):558–63.
 55. Hutcheson A, Cheng A, Kunchar R, Stein B, Sambrook P, Goss A. A C-terminal crosslinking telopeptide test-based protocol for patients on oral bisphosphonates requiring extraction: a prospective single-center controlled study. *J Oral Maxillofac Surg*. 2014;72(8):1456–62.
 56. Jeong HG, Hwang JJ, Lee JH, Kim YH, Na JY, Han SS. Risk factors of osteonecrosis of the jaw after tooth extraction in osteoporotic patients on oral bisphosphonates. *Imaging Sci Dent*. 2017 Mar 1;47(1):45–50.
 57. Matsumoto A, Sasaki M, Schmelzeisen R, Oyama Y, Mori Y, Voss PJ. Primary wound closure after tooth extraction for prevention of medication-related osteonecrosis of the jaw in patients under denosumab. *Clin Oral Investig*. 2017 Jan 1;21(1):127–34.

58. Poxleitner P, Steybe D, Kroneberg P, Ermer MA, Yalcin-Ülker GM, Schmelzeisen R, et al. Tooth extractions in patients under antiresorptive therapy for osteoporosis: Primary closure of the extraction socket with a mucoperiosteal flap versus application of platelet-rich fibrin for the prevention of antiresorptive agent-related osteonecrosis of the jaw. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery*. 2020 Apr 1;48(4):444–51.
59. Pick E, Leuenberger N, Kuster I, Stutzmann NS, Stadlinger B, Valdec S. Evaluation of Preventive Treatment Protocols for Patients under Antiresorptive Therapy Undergoing Tooth Extraction at a Swiss University Clinic. *Int J Environ Res Public Health*. 2021 Sep 1;18(18).
60. Anthony C, Elaine Y, Paul S, Toby B, AgSci H, Alastair G. What is the Risk of Developing Osteonecrosis Following Dental Extractions for Patients on Denosumab for Osteoporosis? *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2023 Feb 1;81(2):232–7.
61. Jung S, Kim J, Park JH, Kim KY, Kim HJ, Park W. A 5-year retrospective cohort study of denosumab induced medication related osteonecrosis of the jaw in osteoporosis patients. *Sci Rep*. 2022 Dec 1;12(1).
62. Seki K, Kaneko T, Kamimoto A, Wada M, Takeuchi Y, Furuchi M, et al. Medication-related osteonecrosis of the jaw after tooth extraction in patients receiving pharmaceutical treatment for osteoporosis: A retrospective cohort study. *J Dent Sci*. 2022 Oct 1;17(4):1619–25.
63. Vescovi P, Campisi G, Fusco V, Mergoni G, Manfredi M, Merigo E, et al. Surgery-triggered and non surgery-triggered Bisphosphonate-related Osteonecrosis of the Jaws (BRONJ): A retrospective analysis of 567 cases in an Italian multicenter study. *Oral Oncol*. 2011 Mar;47(3):191–4.
64. Ruggiero SL, Dodson TB, Aghaloo T, Carlson ER, Ward BB, Kademani D. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons' Position Paper on Medication-Related Osteonecrosis of the Jaws—2022 Update. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2022 May 1;80(5):920–43.
65. Papapoulos S, Chapurlat R, Libanati C, Brandi ML, Brown JP, Czerwiński E, et al. Five years of denosumab exposure in women with

- postmenopausal osteoporosis: Results from the first two years of the FREEDOM extension. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2012 Mar 1;27(3):694–701.
66. Bone HG, Wagman RB, Brandi ML, Brown JP, Chapurlat R, Cummings SR, et al. 10 years of denosumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis: results from the phase 3 randomised FREEDOM trial and open-label extension. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017 Jul 1;5(7):513–23.
67. Ferlito S, Puzzo S, Liardo C. Preventive protocol for tooth extractions in patients treated with zoledronate: a case series. *J Oral Maxillofac Surg*. 2011;69(6):e1.
68. 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 Apr;68(4):797–804.
69. Marx RE, Sawatari Y, Fortin M, Broumand V. Bisphosphonate-induced exposed bone (osteonecrosis/osteopetrosis) of the jaws: risk factors, recognition, prevention, and treatment. *J Oral Maxillofac Surg*. 2005;63(11):1567–75.
70. Ruggiero SL, Mehrotra B, Rosenberg TJ, Engroff SL. Osteonecrosis of the Jaws Associated with the Use of Bisphosphonates: A Review of 63 Cases. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2004;62(5):527–34.
71. 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(6).
72. Pippi R, Giuliani U, Tenore G, Pietrantonio A, Romeo U. What is the Risk of Developing Medication-Related Osteonecrosis in Patients With Extraction Sockets Left to Heal by Secondary Intention? A Retrospective Case Series Study. *J Oral Maxillofac Surg*. 2021 Oct 1;79(10):2071–7.
73. 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(6).
74. Campisi G, Mauceri R, Bertoldo F, Bettini G, Biasotto M, Colella G, et al. Medication-Related Osteonecrosis of Jaws (MRONJ) Prevention and Diagnosis: Italian Consensus Update 2020. *International Journal of Environmental Research and Public Health* 2020, Vol 17, Page 5998. 2020 Aug 18;17(16):5998.
75. Gaudin E, Seidel L, Bacevic M, Rompen E, Lambert F. Occurrence and risk indicators of medication-related osteonecrosis of the jaw after dental extraction: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Periodontol.* 2015 Oct 1;42(10):922–32.
76. Mozzati M, Arata V, Gallesio G, Carossa S. A dental extraction protocol with plasma rich in growth factors (PRGF) in patients on intravenous bisphosphonate therapy: a case-control study. *Joint Bone Spine.* 2011;78(6):648–9.
77. Scoletta M, Arduino PG, Pol R, Arata V, Silvestri S, Chiecchio A, et al. Initial experience on the outcome of teeth extractions in intravenous bisphosphonate-treated patients: a cautionary report. *J Oral Maxillofac Surg.* 2011 Feb;69(2):456–62.
78. Choukroun J, Adda F, Schoeffler C, Vervelle A. Une opportunit  en parodontologie: le PRF. *Implantodontie.* 2001;42:55–62.
79. Spanou A, Nelson K, Ermer MA, Steybe D, Poxleitner P, Voss PJ. Primary wound closure and perioperative antibiotic therapy for prevention of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw after tooth extraction. *Quintessence Int.* 2020;51(3):220–8.
80. Otto S, Tr ltzsch 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 Craniomaxillofac Surg.* 2015 Jul 1;43(6):847–54.
81. 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. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2010 Jan 1;68(1):107–10.
82. Llewelyn MJ, Fitzpatrick JM, Darwin E, Sarahtonkin-Crine, Gorton C, Paul J, et al. The antibiotic course has had its day. *BMJ*. 2017 Jul 26;358.
83. Marx RE, Sawatari Y, Fortin M, Broumand V. Bisphosphonate-induced exposed bone (osteonecrosis/osteopetrosis) of the jaws: Risk factors, recognition, prevention, and treatment. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2005 Nov 1;63(11):1567–75.
84. Tsao C, Darby I, Ebeling PR, Walsh K, O'Brien-Simpson N, Reynolds E, et al. Oral health risk factors for bisphosphonate-associated jaw osteonecrosis. *J Oral Maxillofac Surg*. 2013 Aug;71(8):1360–6.
85. Kim T, Kim S, Song M, Lee C, Yagita H, Williams DW, et al. Removal of Pre-Existing Periodontal Inflammatory Condition before Tooth Extraction Ameliorates Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw-Like Lesion in Mice. *Am J Pathol*. 2018 Oct 1;188(10):2318–27.
86. Hayano H, Kuroshima S, Sasaki M, Tamaki S, Inoue M, Ishisaki A, et al. Distinct immunopathology in the early stages between different antiresorptives-related osteonecrosis of the jaw-like lesions in mice. *Bone*. 2020 Jun 1;135.
87. Elsayed R, Kurago Z, Cutler CW, Arce RM, Gerber J, Celis E, et al. Role of dendritic cell-mediated immune response in oral homeostasis: A new mechanism of osteonecrosis of the jaw. *FASEB J*. 2020 Feb 1;34(2):2595–608.
88. O’Ryan FS, Lo JC. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw in patients with oral bisphosphonate exposure: clinical course and outcomes. *J Oral Maxillofac Surg*. 2012 Aug;70(8):1844–53.
89. Schwech N, Nilsson J, Gabre P. Incidence and risk factors for medication-related osteonecrosis after tooth extraction in cancer patients—A systematic review. *Clin Exp Dent Res*. 2023 Feb 1;9(1):55.

-
90. Woo S Bin, Hellstein JW, Kalmar JR. Narrative [corrected] review: bisphosphonates and osteonecrosis of the jaws. *Ann Intern Med.* 2006 May 16;144(10):753–61.
 91. Ruggiero SL, Dodson TB, Assael LA, Landesberg R, Marx RE, Mehrotra B. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw - 2009 update. *Aust Endod J.* 2009;35(3):119–30.
 92. Hallmer F, Bjarnadottir O, Götrick B, Malmström P, Andersson G. Incidence of and risk factors for medication-related osteonecrosis of the jaw in women with breast cancer with bone metastasis: a population-based study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2020 Sep 1;130(3):252–7.
 93. Richards D. GRADING--levels of evidence. *Evid Based Dent.* 2009;10(1):24–5.

13. ANEXOS

Tabla 1: resumen de las búsquedas de cada una de las bases de datos consultadas.

BASE DE DATOS	BÚSQUEDA	NÚMERO DE ARTÍCULOS	FECHA
PUBMED	(("osteoporosis, postmenopausal"[MeSH Terms] OR "osteoporosis"[MeSH Terms] OR "osteoporosis, postmenopausal"[MeSH Terms] OR "tooth extraction"[MeSH Terms] OR "tooth extraction"[MeSH Terms] OR ("osteoporosis"[MeSH Terms] OR "osteoporosis"[All Fields] OR "osteoporoses"[All Fields] OR "osteoporosis, postmenopausal"[MeSH Terms] OR ("osteoporosis"[All Fields] AND "postmenopausal"[All Fields]) OR "postmenopausal osteoporosis"[All Fields]) AND ("patient s"[All Fields] OR "patients"[MeSH Terms] OR "patients"[All Fields] OR "patient"[All Fields] OR "patients s"[All Fields])) OR ("tooth extraction"[MeSH Terms] OR ("tooth"[All Fields] AND "extraction"[All Fields]) OR "tooth extraction"[All Fields] OR ("dental"[All Fields] AND "extractions"[All Fields]) OR "dental extractions"[All Fields]) OR ("tooth extraction"[MeSH Terms] OR ("tooth"[All Fields] AND "extraction"[All Fields]) OR "tooth extraction"[All Fields] OR ("dental"[All Fields] AND "extraction"[All Fields]) OR "dental extraction"[All Fields])) AND ("denosumab"[MeSH Terms] OR ("denosumab"[MeSH Terms] OR "denosumab"[All Fields] OR "denosumab s"[All Fields])) AND ("diphosphonates"[MeSH Terms] OR "administración, oral"[MeSH Terms] OR ("mouth"[MeSH Terms] OR "mouth"[All Fields] OR "oral"[All Fields]) AND ("bisphosphonated"[All Fields] OR "bisphosphonic"[All Fields] OR "diphosphonates"[MeSH Terms] OR "diphosphonates"[All Fields] OR "bisphosphonate"[All Fields] OR "bisphosphonates"[All Fields])))) AND ("osteonecrosis"[MeSH Terms] OR ("osteonecrosis"[MeSH Terms] OR "osteonecrosis"[All Fields] OR "osteonecroses"[All Fields]) AND ("epidemiology"[MeSH Subheading] OR "epidemiology"[All Fields] OR "frequency"[All Fields] OR "epidemiology"[MeSH Terms] OR "frecuence"[All Fields] OR "frecuences"[All Fields] OR "frecuencias"[All Fields])) OR "BRONJ"[All Fields] OR "MRONJ"[All Fields])) AND (y_10[Filter])	150	21/12/22
SCOPUS	(ALL (osteoporosis OR osteoporosis, AND postmenopausal OR tooth AND extraction OR tooth AND extractions OR osteoporosis AND patient OR dental AND extractions OR dental AND extraction) AND ALL (prolia OR denosumab) AND ALL (diphosphonates OR administración, AND oral AND drug OR oral AND bisphosphonates) AND ALL (osteonecrosis OR osteonecrosis AND frequency OR bronj OR mronj))	340	21/12/22
WEB OF SCIENCE	(((TS=(Osteoporosis OR Osteoporosis,postmenopausal OR Tooth extraction OR Tooth extractions OR osteoporosis patient OR dental extractions OR dental extraction)) AND TS=(Prolia OR Denosumab)) AND TS=(Diphosphonates OR Administración, Oral drug OR oral bisphosphonates)) AND TS=(Osteonecrosis OR osteonecrosis OR frequency OR BRONJ OR MRONJ)	125	21/12/22

Tabla 2: Registro de la forma de medición de la variable principal.

Autores (año)	Tasa de frecuencia de la osteonecrosis de los maxilares	Método de medición
Mozzati y cols. (2013) (53)	Ortopantomografía	1. Preoperatorio: antes de realizar la extracción; 2. Postoperatoria: a los 12 meses de realizar la extracción; 3. Seguimiento cada 6 meses. Examen radiográfico para evaluar los sitios de extracción tanto antes como después de 1 año de la operación y posteriormente seguimiento radiográfico cada 6 meses
	Criterios actualizados según la escala de estadificación de ONM relacionada con medicamentos de la Asociación Americana de Cirujanos Orales y Maxilofaciales de 2006 y 2009	Se confirmó el diagnóstico de ONM según los criterios de la AAOMS
Hasegawa y cols. 2013 (54)	Criterios actualizados según la escala de estadificación de ONM relacionada con medicamentos de la Asociación Americana de Cirujanos Orales y Maxilofaciales de 2007 y Ruggiero del 2009	Se confirmó el diagnóstico de ONM según los criterios de la AAOMS y Ruggiero
Hutcheson y cols. 2014 (55)	Criterios descritos según la escala de estadificación de ONM relacionada con medicamentos por LA AAOMS. (2014)	Se confirmó el diagnóstico de ONM según los criterios de la AAOMS
Jeong y cols. (2017) (56)	Ortopantomografía	1. Preoperatoria: tres meses antes de la extracción del incisivo mandibular derecho; 2. Postoperatoria: 1 año después de la extracción.
	Modificación de los 3 criterios de las definiciones de 2014 propuestas por la AAOMS	ONM comprobada mediante códigos de diagnóstico y terapias quirúrgicas posteriores
Shudo y cols. (2018) (5)	Criterios según la escala de estadificación de ONM relacionada con medicamentos Asociación Americana de Cirujanos Orales y Maxilofaciales de 2014	Se confirmó el diagnóstico de ONM según los criterios de la AAOMS
Matsumoto y cols. 2017 (57)	Criterios según la escala de estadificación de ONM relacionada con medicamentos Asociación Americana de Cirujanos Orales y Maxilofaciales	Se confirmó el diagnóstico de ONM según los criterios de la AAOMS
Poxleitner y cols. 2020 (58)	Criterios según la escala de estadificación de ONM relacionada con medicamentos Asociación Americana de Cirujanos Orales y Maxilofaciales	Se confirmó el diagnóstico de ONM según los criterios de la AAOMS
Pick y cols. 2021 (59)	Criterios según la escala de estadificación de ONM relacionada con medicamentos Asociación Americana de Cirujanos Orales y Maxilofaciales	Se confirmó el diagnóstico de ONM según los criterios de la AAOMS
Anthony y cols. (2022) (60)	Diagnóstico clínico	Presencia o ausencia de osteonecrosis de los maxilares
Jung y cols. (2022) (61)	Diagnóstico clínico	Presencia o ausencia de osteonecrosis de los maxilares
Seki y cols. (2022) (62)	Diagnóstico clínico	Presencia o ausencia de osteonecrosis de los maxilares

Tabla 11: Revisión estudios clínicos sobre la tasa de frecuencia de la osteonecrosis de los maxilares debida a **Denosumab**.

Autores (año)	Tipo estudio	N° pacientes	Genero (M-H)	Tiempo de retirada del fármaco hasta la extracción (meses, s.d.)	Tiempo de reanudación del fármaco después de la extracción (s.d.)	Cicatrización a las 8 semanas	Antecedentes de bifosfonatos	Frecuencia de la osteonecrosis (%)	Estadio de la enfermedad	Tiempo de seguimiento (meses)
Matsumoto y cols. 2017 (57)	R	5	M>H	no	-	Completa. Ninguna complicación postoperatoria	No	0	-	3
Poxleitner y cols. 2020 (58)	ECA	24	M>H	no	-	Completa. Ninguna complicación intraoperatoria	NE	0	-	3
Pick y cols. 2021 (59)	R	38	M>H	Si, pero no hay datos	-	Incompleta. Dehiscencia de la herida, dolor y enrojecimiento	NE	18.4	-	1
Anthony y cols. 2022 (60)	PC	426	M>H	no	-	Incompleta.	NE	2,3	-	48
Jung y cols. 2022 (61)	R	52	M>H	6,22 ± 4,85	9,46 ± 9,69	Incompleta.	no	1,9	2	60
Seki y cols.2022 (62)	R	8	M>H	3,3	1,7	Incompleta.	NE	25	-	40,3 – 60

R: retrospectivo. ECA: ensayo clínico aleatorizado. PC: prospectivo controlado. M: mujer. H: hombre. S.d.: desviación standard. NE: no especificado.

Tabla 12: Revisión estudios clínicos sobre los protocolos quirúrgicos de extracción con **Denosumab**

Autores (año)	N° pacientes	Sitio de extracción	Secuencia de procedimiento	Colgajo		Uso de colocación de biomaterial	Sutura	
				A	B		A	B
Matsumoto y cols. 2017 (57)	5	Anterior > posterior	Anestesia local. Tras la extracción dental, alisado de los bordes óseo del lugar de extracción mediante el uso de una fresa redonda. Postoperatorio: dieta blanda y no llevar dentadura postiza durante el periodo de cicatrización. Las suturas se retiraron a las 2-3 semanas de la extracción.	Mucoperióstico. Con incisión de descarga para garantizar el cierre de la herida sin tensión.		no	Si. Técnica de doble cara. Cierre primario. Se retiraron a las 2-3 semanas de la extracción.	
Poxleitner y cols. 2020 (58)	24	Mandíbula> maxilar Posterior > anterior	Protocolo A: Cierre primario de la herida. Protocolo B: Inserción de PRF.					
				A	B	Mucoperióstico de espesor total	sin colgajo	Cierre Primario
			Anestesia	Articaína local 4% con epinefrina 1:200.000, se practicó una incisión sulcular Extracción más atraumática posible, con el consiguiente curetaje suave del alveolo de extracción y el redondeo de los bordes óseos afilados				
			Procedimiento	Se realizó una incisión del periostio bucal para permitir un cierre sin tensión del alveolo de extracción	Se utilizaron tubos de vidrio de 10 ml para extraer sangre venosa de los pacientes de las venas periféricas del miembro superior. La cantidad			

Anthony y cols. 2022 (60)	426	-	-	-	-	-
Jung y cols. 2022 (61)	52	-	-	-	-	-
Seki y cols.2022 (62)	8	Mandibula > maxilar.	Anestesia local. Adhesion o agrandamiento de la raiz: odontoseccion.	-	-	Si. Retirada: 1 semana después.

PRF: fibrina rica en plaquetas

Tabla 13: Revisión estudios clínicos sobre la terapia antibiótica y antiséptica preoperatoria, perioperatoria, postoperatoria con **Denosumab**

Autores (año)	N° pacientes	Tipo de profilaxis antibiótica y antiséptica (tipo y tiempo en días)		
		Preoperatorio	Perioperatorio	Postoperatorio
Matsumoto y cols. 2017 (57)	5	Profilaxis antibiótica: intravenosos (penicilina 10.000.000 UI 1 vez al día o clindamicina 600 mg 3 veces al día en caso de alergia a la penicilina) durante 1 día antes	-	Antibióticos intravenosos (penicilina 10.000.000 UI una vez al día o clindamicina 600 mg tres veces al día en caso de alergia a la penicilina) 1 día después de la extracción.
Poxleitner y cols. 2020 (58)	24	Profilaxis antibiótica: intravenoso (penicilina 10.000.000 UI) 1 vez al día o clindamicina 600 mg 3 veces al día en caso de alergia a la penicilina), iniciada 1 día antes de la intervención.	-	Antibiótico intravenoso (penicilina 10.000.000 UI) una vez al día o clindamicina 600 mg tres veces al día en caso de alergia a la penicilina) 1 día después de la misma. Enjuagues bucales diarios con solución de clorhexidina.
Pick y cols. 2021 (59)	38	Profilaxis antibiótica prolongada, 24 horas antes de la intervención, usando amoxicilina, amoxicilina/ácido clavulánico o clindamicina si estaba presente alergia a la penicilina. Enjuagues con una solución de clorhexidina.	-	Enjuague bucal de clorhexidina a partir del día de la intervención hasta 7 días después de la operación. Antibiótico: duración total 2-3 semanas.
Anthony y cols. 2022 (60)	426	-	-	-
Jung y cols. 2022 (61)	52	-	-	-
Seki y cols. 2022 (62)	8	-	Solución salina, antes de suturar.	Amoxicilina/3 veces-día/3 días.

Tabla 14: Revisión estudios clínicos sobre los factores de riesgo que afectan al desarrollo de MRONJ relacionados con **Denosumab**

Autores (año)	N° pacientes	Tipo de fármaco	Tiempo de exposición a los fármacos (años)	Edad (media, s.d., rango)	FR orales	Localización MRONJ	Factores sistémicos	Otras exposiciones relevantes a fármacos	Hábitos (tabáquico/alcohólico)
Matsumoto y cols. 2017 (57)	5	Prolia	NE	69.3 (42-85)	periodontitis periapical, periodontitis marginal, RR y raíz fracturada	-	DM, AR	Esteroides	Si
Poxleitner y cols. 2020 (58)	24	Prolia	1-10	44-87	-	-	DM	Esteroides, Anticoagulantes	Si
Pick y cols. 2021 (59)	38	Prolia	4.08 ± 3.30	71.54 ± 12.04	-	-	DM, anemia	Inmunomoduladores	Si
Anthony y cols. 2022 (60)	426	Prolia	NE	-	-	-	-	-	-
Jung y cols. 2022 (61)	52	Prolia	1,2	69,08 ± 11,82	Periodontitis crónica activa	Mb	HTA, diabetes, traqueomalacia.	-	-
Seki y cols.2022 (62)	8	Prolia	1,7	78.6 ± 7,3	-	Mb	-	-	-

NE: no especificado. S.d.: desviación estándar. FR: factores de riesgo. RR: restos radiculares. Mb: mandíbula. DM: diabetes mellitus. AR: artritis reumatoide. HTA: hipertensión arterial.

Tabla 15: Revisión estudios clínicos sobre la tasa de frecuencia de la osteonecrosis de los maxilares debida a **Bifosfonatos orales**.

Autores (año)	Tipo estudio	N° pacientes	Genero (M-H)	Tiempo de retirada del fármaco hasta la extracción (meses, s.d.)	Tiempo de reanudación del fármaco después de la extracción (s.d.)	Cicatrización a las 8 semanas	Frecuencia de la osteonecrosis (%)	Estadio de la enfermedad	Tiempo de seguimiento (meses)
Mozzati y cols. 2013 (53)	PC	700	M>H	no	-	Completa. Ninguna complicación postoperatoria	0	-	12- 72
Hasegawa y cols. 2013 (54)	PC	201	M>H	3	NE	Incompleta. Dehiscencia de la herida.	0,5	1	NE
Hutcheson y cols. 2014 (55)	PC	950	M>H	no	-	Incompleta.	0,4	2	59
Jeong y cols. 2017 (56)	R	320	M>H	-	-	-	3,4	-	6
Shudo y cols. 2018 (5)	R	132	M>H	-	-	Completa. Ninguna complicación postoperatoria	0	-	36
Seki y cols. 2022 (62)	R	24	M>H	7,7	1,5	Completa. Ninguna complicación postoperatoria.	0	-	40,3 – 60

PC: prospectivo controlado. R: retrospectivo. M: mujer. H: hombre. S.d.: desviación standard. NE: no especificado.

Tabla 16: Revisión estudios clínicos sobre los protocolos quirúrgicos de extracción con **Bifosfonatos orales**.

Autores (año)	N° pacientes	Sitio de extracción	Descripción de procedimiento		Colgajo		Uso de colocación de biomaterial		Sutura
					A	B	A	B	A
Mozzati y cols. 2013 (53)	700	Mandíbula > maxilar	Protocolo A: cirugía delicada y CPI Protocolo B: avulsión no traumática CSI		A espesor total	B sin colgajo	A -	B Esponja de gelatina reabsorbible hemostática	A reabsorbible
			Anestesia	Bloqueo del nervio troncular alveolar mediante anestesia local o regional (mepivacaína 3% con epinefrina 1:100 000), según el sitio de extracción. No infiltraciones intraligamentosas ni intrapapilares para evitar interferencias con el proceso de cicatrización.					
Hasegawa y cols. 2013 (54)	201	-	Incisiones Alveolectomía Odontosección		-	-	-	-	Si
Hutcheson y cols. 2014 (55)	950	-	No todas las extracciones se hirieron el mismo día. Anestesia local Extracción intraalveolar con traumatismo mínimo. Odontosección.		-	-	-	-	Si. CPI
Jeong y cols. 2017 (56)	320	Mandibula > molar	Anestesia local.		-	-	-	-	Si
Shudo y cols. 2018 (5)	132	Maxilar > mandíbula	Educación del paciente en la higiene oral Tratamiento de caries y periodontitis y ajuste de la dentadura si fuera necesario Extracciones dentales atraumáticas Irrigación del alveolo posterior a la extracción a los 1 o 2 días después de la operación, luego cada semana hasta obtener la epitelización completa del alveolo.		-	-	-	-	Si, sin tensión y sin incisión de alivio
Seki y cols.2022 (62)	24	Mandibula > maxilar	Anestesia local Adhesion o agrandamiento de la raiz: odontosección.		-	-	-	-	Si. Retirada: 1 semana después.

CPI: cierre por primera intención. CSI: y cierre por segunda intención.

Tabla 17: Revisión estudios clínicos sobre la terapia antibiótica y antiséptica preoperatoria, perioperatoria, postoperatoria con **Bifosfonatos orales**.

Autores (año)	N° pacientes	Tipo de profilaxis antibiótica y antiséptica (tipo y tiempo en días)		
		Preoperatorio	Perioperatorio	Postoperatorio
Mozzati y cols. 2013 (53)	700	Higiene bucal profesional 1 semana antes. Profilaxis antibiótica: amoxicilina y ac. Clavulánico 1/12h/6 días a partir de la noche anterior a la cita quirúrgica. Alergia a amoxicilina: eritromicina 1/8h/6 días.	-	Instrucciones escritas de higiene oral sobre el correcto mantenimiento de los puntos de extracción quirúrgica.
Hasegawa y cols. 2013 (54)	201	Profilaxis antibiótica: clindamicina, amoxicilina, azitromicina, claritromicina (intravenosa/orale).	-	-
Hutcheson y cols. 2014 (55)	950	Profilaxis antibiótica: 1 hora antes de la extracción con amoxicilina oral 2 g. En caso de alergia a los b-lactámicos: clindamicina 600 mg	-	Enjuague con clorhexidina 10 ml 3 veces al día durante 7 días.
Jeong y cols. 2017 (56)	320	Profilaxis antibiótica 1 h antes de las extracciones.	-	Postoperatorio: antibiótico, antiinflamatorios y analgésicos durante 3 días.
Shudo y cols. 2018 (5)	132	Profilaxis antibiótica: antibiótico 250mg de amoxicilina o 200mg de claritromicina 60 min antes de la extracción dental.	-	Antibiótico 1000mg de amoxicilina o 400mg de claritromicina
Seki y cols. 2022 (62)	24	-	Solución salina, antes de suturar.	Amoxicilina/3 veces-día/3 días

Tabla 18: Revisión estudios clínicos sobre los factores de riesgo que afectan al desarrollo de MRONJ relacionados con **Bifosfonatos orales**.

Autores (año)	N° pacientes	Tipo de fármaco	Tiempo de exposición a los fármacos (años)	Edad (media, s.d., rango)	FR orales	Localización MRONJ	Factores sistémicos	Otras exposiciones relevantes a fármacos	Hábitos (tabáquico/alcohólico)
Mozzati y cols. 2013 (53)	700	-	>2	52-79	Periodontitis, periodontitis periapical	-	-	Esteroides	Si
Hasegawa y cols. 2013 (54)	201	Alen	2,5 ± 2,4	54	Periodontitis severa con pérdida ósea	Mb	-	Esteroides	-
Hutcheson y cols. 2014 (55)	950	Alen	5	71	-	NE	-	-	-
Jeong y cols. 2017 (56)	320	Alen/ Iban	± 3	65	Periodontitis	Mb post Mx post	-	-	-
Shudo y cols. 2018 (5)	132	Alen/ Risen/ Mino/ Iban	3,4 ± 3,2	71.9 ± 11,4 (40-94)	Periodontitis apical	-	DM, AR, lupus eritematoso sistémico, diálisis renal	Glucocorticoides	-
Seky y cols. 2022 (62)		Rise/ Mino/ Alen	4,3	76.3 ± 8.8	-	Mb	-	-	-

Alen: alendronato. Iban: ibandronato. Risen: risendronato. Mino: minodronato. S.d: desviación standard. Mb: mandíbula. Post: posterior. NE: no especificado.

DM: diabetes mellitus. AR: artritis reumatoides

Guía PRISMA 2020

Section and Topic	Item #	Checklist item	Location where item is reported
TITLE			
Title	1	Identify the report as a systematic review.	Portada
ABSTRACT			
Abstract	2	See the PRISMA 2020 for Abstracts checklist.	9,11
INTRODUCTION			
Rationale	3	Describe the rationale for the review in the context of existing knowledge.	25
Objectives	4	Provide an explicit statement of the objective(s) or question(s) the review addresses.	27
METHODS			
Eligibility criteria	5	Specify the inclusion and exclusion criteria for the review and how studies were grouped for the syntheses.	29-30
Information sources	6	Specify all databases, registers, websites, organisations, reference lists and other sources searched or consulted to identify studies. Specify the date when each source was last searched or consulted.	30-32
Search strategy	7	Present the full search strategies for all databases, registers and websites, including any filters and limits used.	30-32
Selection process	8	Specify the methods used to decide whether a study met the inclusion criteria of the review, including how many reviewers screened each record and each report retrieved, whether they worked independently, and if applicable, details of automation tools used in the process.	32,33
Data collection process	9	Specify the methods used to collect data from reports, including how many reviewers collected data from each report, whether they worked independently, any processes for obtaining or confirming data from study investigators, and if applicable, details of automation tools used in the process.	33,34
Data items	10a	List and define all outcomes for which data were sought. Specify whether all results that were compatible with each outcome domain in each study were sought (e.g. for all measures, time points, analyses), and if not, the methods used to decide which results to collect.	35
	10b	List and define all other variables for which data were sought (e.g. participant and intervention characteristics, funding sources). Describe any assumptions made about any missing or unclear information.	33
Study risk of bias assessment	11	Specify the methods used to assess risk of bias in the included studies, including details of the tool(s) used, how many reviewers assessed each study and whether they worked independently, and if applicable, details of automation tools used in the process.	34,35
Effect measures	12	Specify for each outcome the effect measure(s) (e.g. risk ratio, mean difference) used in the synthesis or presentation of results.	35
Synthesis methods	13a	Describe the processes used to decide which studies were eligible for each synthesis (e.g. tabulating the study intervention characteristics and comparing against the planned groups for each synthesis (item #5)).	32,33,35
	13b	Describe any methods required to prepare the data for presentation or synthesis, such as handling of missing summary statistics, or data conversions.	
	13c	Describe any methods used to tabulate or visually display results of individual studies and syntheses.	32,33,35
	13d	Describe any methods used to synthesize results and provide a rationale for the choice(s). If meta-analysis was performed, describe the model(s), method(s) to identify the presence and extent of statistical heterogeneity, and software package(s) used.	33,35
	13e	Describe any methods used to explore possible causes of heterogeneity among study results (e.g. subgroup analysis, meta-regression).	
	13f	Describe any sensitivity analyses conducted to assess robustness of the synthesized results.	
Reporting bias assessment	14	Describe any methods used to assess risk of bias due to missing results in a synthesis (arising from reporting biases).	
Certainty assessment	15	Describe any methods used to assess certainty (or confidence) in the body of evidence for an outcome.	
RESULTS			

Section and Topic	Item #	Checklist item	Location where item is reported
Study selection	16a	Describe the results of the search and selection process, from the number of records identified in the search to the number of studies included in the review, ideally using a flow diagram.	38-40
	16b	Cite studies that might appear to meet the inclusion criteria, but which were excluded, and explain why they were excluded.	39-40
Study characteristics	17	Cite each included study and present its characteristics.	40-42
Risk of bias in studies	18	Present assessments of risk of bias for each included study.	42-44
Results of individual studies	19	For all outcomes, present, for each study: (a) summary statistics for each group (where appropriate) and (b) an effect estimate and its precision (e.g. confidence/credible interval), ideally using structured tables or plots.	81-90
Results of syntheses	20a	For each synthesis, briefly summarise the characteristics and risk of bias among contributing studies.	44-52
	20b	Present results of all statistical syntheses conducted. If meta-analysis was done, present for each the summary estimate and its precision (e.g. confidence/credible interval) and measures of statistical heterogeneity. If comparing groups, describe the direction of the effect.	
	20c	Present results of all investigations of possible causes of heterogeneity among study results.	
	20d	Present results of all sensitivity analyses conducted to assess the robustness of the synthesized results.	
Reporting biases	21	Present assessments of risk of bias due to missing results (arising from reporting biases) for each synthesis assessed.	
Certainty of evidence	22	Present assessments of certainty (or confidence) in the body of evidence for each outcome assessed.	
DISCUSSION			
Discussion	23a	Provide a general interpretation of the results in the context of other evidence.	54-61
	23b	Discuss any limitations of the evidence included in the review.	62
	23c	Discuss any limitations of the review processes used.	62
	23d	Discuss implications of the results for practice, policy, and future research.	
OTHER INFORMATION			
Registration and protocol	24a	Provide registration information for the review, including register name and registration number, or state that the review was not registered.	
	24b	Indicate where the review protocol can be accessed, or state that a protocol was not prepared.	
	24c	Describe and explain any amendments to information provided at registration or in the protocol.	
Support	25	Describe sources of financial or non-financial support for the review, and the role of the funders or sponsors in the review.	
Competing interests	26	Declare any competing interests of review authors.	
Availability of data, code and other materials	27	Report which of the following are publicly available and where they can be found: template data collection forms; data extracted from included studies; data used for all analyses; analytic code; any other materials used in the review.	

**FREQUENCY OF OSTEONECROSIS OF THE JAWS AFTER TOOTH EXTRACTION IN
OSTEOPOROTIC PATIENTS: DENOSUMAB VS. ORAL BISPHOSPHONATES.
SYSTEMATIC REVIEW**

**Running title: Frequency of osteonecrosis of the jaws after tooth extraction:
denosumab vs. oral bisphosphonates**

Authors:

Alberghina Giulia¹, Alberto Sanchez-Roca ²

*¹ 5th year student of the Dentistry degree at the European University of Valencia,
Valencia, Spain.*

² Professor Faculty of Dentistry, European University of Valencia, Valencia, Spain.

Corresponding and reprints author

Alberto Sanchez Roca
Paseo Alameda 7, Valencia
46010, Valencia

alberto.sanchez2@universidadeuropea.es

Abstract

Introduction: Antiresorptive drugs are approved for the prevention and treatment of osteoporosis, but their use can lead to osteonecrosis of the jaw.

Aims: To evaluate the frequency rate of osteonecrosis of the jaws of denosumab compared to oral bisphosphonates, as well as to study surgical protocols, antibiotic and antiseptic prophylaxis and associated risk factors.

Material and Methods: An electronic search of PubMed, Scopus and Web Of Science databases was conducted on the frequency of osteonecrosis of the jaws related to denosumab (Prolia) or oral bisphosphonates until December 2022.

Results: Of 620 potentially eligible articles, 12 met the inclusion criteria: 6 studies on the frequency rate of osteonecrosis of the jaws using oral bisphosphonates, 6 on denosumab and 1 compared both treatment groups. In the oral bisphosphonates group, the frequency rate of osteonecrosis of the jaws was 0.7% and for the denosumab group it was 3.6%.

Conclusions: Despite the limitations, denosumab appears to have a higher incidence of osteonecrosis of the jaws. All surgical extraction protocols were found to be effective in significantly reducing the incidence of MRONJ, as was the antibiotic and antiseptic therapy used. The risk factors we found to be most associated with osteonecrosis were drug administration time longer than 3 years, patient age over 65 years, extraction location in the mandible, pre-extraction periodontal disease and comorbidities such as DM, glucocorticoids and steroids.

Keywords: osteoporosis, Prolia, oral bisphosphonates, tooth extraction, osteonecrosis of the jaws, risk factor.

Introduction

Bisphosphonates and denosumab are antiresorptive drugs approved by the Food and Drug Administration (FDA) for the treatment of osteoporosis, Paget's disease of bone, osteogenesis imperfecta and cancer (1,2). Although the condition is rare, the use of these drugs has been associated with the development of osteonecrosis of the jaws (MRONJ) (3). Diagnosis is based on clinical and radiological findings and defines an exposed, necrotic bone in the maxillofacial region that has persisted for more than 8 weeks, current or previous history of antiresorptive drug use, and no history of radiotherapy in the head and neck area (4). There is a strong tendency to avoid invasive dental treatment, such as tooth extraction, in these patients, as it is considered an important risk factor for MRONJ (5). There are different published systematic reviews on the frequency rate of osteonecrosis of the jaws related to the use of oral bisphosphonates or denosumab; however, these reviews included intravenous bisphosphonates, XGEVA[®], cancer patients and did not differentiate the results from each other. However, the present systematic review has focused on evaluating the frequency rate of osteonecrosis of the jaws in osteoporotic patients requiring dental extractions, in treatment with oral bisphosphonates or Prolia[®].

The aim of the present review was to systematically review the following question In patients with osteoporosis and the need for dental extraction, does the use of Denosumab present a higher frequency of osteonecrosis of the jaws compared to treatment with oral bisphosphonates? For this purpose, firstly, the frequency rate of osteonecrosis was evaluated, and secondly, the surgical extraction protocols, the efficacy of antibiotic and antiseptic therapy and the risk factors affecting the development of osteonecrosis were evaluated.

Material and Method

The present systematic review was conducted following the PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses) guideline statement (6).

- FOCUS question:

The focus question was established according to the PICO question:

P (patient): Patients with osteoporosis and need for dental extraction.

I (intervention): Use of Denosumab (Prolia[®], 60 mg subcutaneous injection every 6 months).

C (comparison): Treatment with oral bisphosphonates.

O (outcomes):

- O1: Frequency rate of osteonecrosis of the jaws.
- O2: Surgical extraction protocols with respect to the frequency of MRONJ.
- O3: Efficacy of antibiotic and antiseptic therapy preoperatively, perioperatively, postoperatively and risk factors affecting the development of MRONJ.

- Eligibility criteria:

The inclusion criteria were:

- Study design: prospective and retrospective cohort studies; case-control studies and controlled clinical trials; studies on humans, ≥ 10 patients; publications in English, Spanish or Italian; up to December 2022.
- Patient: adult patients, men and/or women aged 40-90 years, with osteoporosis.
- Intervention: studies involving patients on treatment with oral bisphosphonates.
- Type of comparison: studies that include patients on treatment with denosumab (Prolia[®]: 60 mg subcutaneous injection every 6 months).
- Outcome: Studies that include data related to the frequency rate of osteonecrosis of the jaws. And as secondary variables: the type of surgical protocol for tooth extraction, type of antibiotic and antiseptic prophylaxis, types of risk factors and their relationship with the development of osteonecrosis.

The exclusion criteria were reviews or meta-analyses, case report, in vitro and animal experimental studies. Also excluded, studies involving irradiated head and neck patients, oncology patients on cancer therapies, as well as osteoporotic patients, but on treatment with intravenous bisphosphonates.

- Information sources and data search:

An automatized electronic and manual literature searches were conducted in three major electronic databases (PubMed, Scopus and Web of Science) with the following keywords: “osteoporosis”, “osteoporosis, postmenopausal”, “tooth extraction”, “tooth

extractions”, “osteoporosis patient”, “dental extractions”, “dental extraction”, “prolia”, “denosumab”, “diphosphonates”, “administration, oral drug”, “oral bisphosphonates”, “osteonecrosis”, “osteonecrosis frequency”, “BRONJ”, “MRONJ” “risk factor”, “ONM”. Keywords were combined with a combination of the controlled terms (MeSH for Pubmed) to obtain the best search results.

The following search strategy in Pubmed was carried out: (("osteoporosis, postmenopausal"[MeSH Terms] OR "osteoporosis"[MeSH Terms] OR "osteoporosis, postmenopausal"[MeSH Terms] OR "tooth extraction"[MeSH Terms] OR "tooth extraction"[MeSH Terms] OR (("osteoporosis"[MeSH Terms] OR "osteoporosis"[All Fields] OR "osteoporoses"[All Fields] OR "osteoporosis, postmenopausal"[MeSH Terms] OR ("osteoporosis"[All Fields] AND "postmenopausal"[All Fields])) OR "postmenopausal osteoporosis"[All Fields]) AND ("patient s"[All Fields] OR "patients"[MeSH Terms] OR "patients"[All Fields] OR "patient"[All Fields] OR "patients s"[All Fields])) OR ("tooth extraction"[MeSH Terms] OR ("tooth"[All Fields] AND "extraction"[All Fields]) OR "tooth extraction"[All Fields] OR ("dental"[All Fields] AND "extractions"[All Fields]) OR "dental extractions"[All Fields]) OR ("tooth extraction"[MeSH Terms] OR ("tooth"[All Fields] AND "extraction"[All Fields]) OR "tooth extraction"[All Fields] OR ("dental"[All Fields] AND "extraction"[All Fields]) OR "dental extraction"[All Fields])) AND ("denosumab"[MeSH Terms] OR ("denosumab"[MeSH Terms] OR "denosumab"[All Fields] OR "denosumab s"[All Fields])) AND ("diphosphonates"[MeSH Terms] OR "administration, oral"[MeSH Terms] OR ("mouth"[MeSH Terms] OR "mouth"[All Fields] OR "oral"[All Fields]) AND ("bisphosphonated"[All Fields] OR "bisphosphonic"[All Fields] OR "diphosphonates"[MeSH Terms] OR "diphosphonates"[All Fields] OR "bisphosphonate"[All Fields] OR "bisphosphonates"[All Fields])) AND ("osteonecrosis"[MeSH Terms] OR ("osteonecrosis"[MeSH Terms] OR "osteonecrosis"[All Fields] OR "osteonecroses"[All Fields]) AND ("epidemiology"[MeSH Subheading] OR "epidemiology"[All Fields] OR "frequency"[All Fields] OR "epidemiology"[MeSH Terms] OR "frequence"[All Fields] OR "frequences"[All Fields] OR "frequencies"[All Fields])) OR "BRONJ"[All Fields] OR "MRONJ"[All Fields])) AND (y_10[Filter]).

To identify any eligible studies that the initial search might have missed, the search was completed with a review of the references provided in the bibliography of each study.

On the other hand, a manual search of scientific articles from the following oral medicine journals: Journal of Oral Pathology and Medicine, Journal of Dental Research, Journal of Dentistry, Clinical Oral Investigations, Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, Biomed Research International.

- Search strategy:

A selection process was carried out in three stages. Study selection was carried out by two reviewers (GA, AS). In the first stage, titles were screened to eliminate irrelevant publications. In the second stage, abstracts were filtered according to the type of study, type of drug, number of patients, and outcome variables. The third phase consisted of a full reading of each text using a predetermined data extraction form to confirm study eligibility upon the predetermined inclusion and exclusion criteria. Disagreements between reviewers, at each of the phases, were resolved by discussion and, where necessary, a third reviewer was consulted. The degree of agreement regarding the inclusion of potential studies was calculated by k-statistics (Cohen kappa test) for the second and third screening stages.

- Extraction data:

The following information was extracted from the studies and arranged in tables according to the type of drug (oral bisphosphonates or Denosumab (PROLIA)): authors with year of publication, type of study (controlled clinical trial, prospective cohort, retrospective cohort, case-control), number of patients, gender (M: women; M: men), drug withdrawal time to withdrawal (months), drug resumption time after withdrawal (s. d.) wound healing at 8 weeks (healed, improved, worsened, intact mucosa and no signs of inflammation, epithelial continuity obtained by granulation of the extraction socket, no fistulas connecting to the bone), history of bisphosphonates (no, yes), frequency of osteonecrosis (in percentage), the stage of the disease (according to the criteria of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons, criteria described by Ruggiero et al.), follow-up time of patients (in months), type of surgical protocol for tooth extraction (extraction site, suture (yes, no), flap (open or closed), use of biomaterial placement (yes, no, and if yes, the type of material used), type of antibiotic and antiseptic prophylaxis (yes, no, and if yes, the type of prophylaxis and

time of administration), types of risk factors associated with the development of osteonecrosis of the jaws (type of drug, time of exposure, doses or cycles received, age (minimum-maximum range), oral risk factors (periodontitis or infectious foci), location (maxilla, mandible, anterior, posterior, both), systemic factors, other relevant drug exposures, smoking/ alcoholic).

- Quality and risk of bias assessment:

Two reviewers (GA, AS) independently evaluated the methodological quality of the included studies. Cochrane 5.1.0 (<http://handbook.cochrane.org>) guidelines were used to evaluate the quality of randomized controlled clinical trials; publications were considered "low risk of bias" when they met all criteria, "high risk of bias" when one or more criteria were not met and therefore the study is considered to present a possible bias that weakens the reliability of the results and "uncertain bias" (due to lack of information). The Newcastle-Ottawa scale (7) was used to measure the quality of non-randomized observational studies; it was considered "low risk of bias" in the case of a star score > 6 and "high risk of bias" for a score ≤ 6. The degree of inter-examiner agreement of the methodological quality assessment was obtained with the Cohen kappa test, following the scale proposed by Landis and Koch (6).

- Data synthesis:

With the aim of summarizing and comparing studies, average data on main variables were grouped for each study group. As the average data found in the analyzed studies came from different samples, weighted arithmetic mean was calculated to obtain feasible outcomes. A meta-analysis was not able to be performed due to the lack of randomized studies comparing both procedures.

Results:

- Study selection:

A total of 620 articles were obtained from the initial search process: Medline - PubMed (n=150), SCOPUS (n=340) and the Web of Science (n=125). In addition, 5 titles were obtained through manual searching (reference list and primary sources). Of these publications, 39 were identified as potentially eligible articles screening by titles and

abstracts. The full-text articles were subsequently obtained and thoroughly evaluated. As a result, 12 articles met the inclusion criteria and were finally included in this systematic review (Fig. 1). The k-value for inter-reviewer agreement of studies inclusion was 0.92 (titles and abstracts) and 1.0 (full-text) indicating "good" and "complete" agreement, respectively, according to Landis and Koch's criteria (6).

- Study characteristics:

Of the 12 articles included in this review, 5 articles described the frequency rate of osteonecrosis of the jaws using oral bisphosphonates (5,8-11), 6 using Denosumab (12-16) and 1 performed a comparison of both treatment groups (17). Finally, 2 articles were randomized controlled (8,13), 5 were prospective studies (5,9,10,12,15) and 4 were retrospective (11,14,16,17). In randomized studies, the patient was the random assignment unit. A total of 2880 patients were treated: 2327 treated with oral bisphosphonates, 553 treated with Prolia (TABLE 1).

- Risk of bias:

For randomized studies were considered to be at high risk of bias (Fig. 2). For non-randomized observational studies, the risk of bias was considered low in 7 studies and high in 1 study (Fig. 3 and 4). Detection and selection bias (allocation concealment, blinding of staff, patients and assessors) were the items with the highest risk of bias. The K-value (Cohen kappa test) regarding to the agreement between the reviewers of the methodological quality was 0.75 according to the scale of Landis & Koch scale (6).

- Synthesis of results:

Frequency rate of osteonecrosis of the jaws

In relation to the antiresorptive therapy Denosumab, six studies provided data on osteonecrosis of the jaws (12-17). The frequency of occurrence of osteonecrosis of the jaws, expressed as a percentage, was 3.6% with a range of 0% (12,13) to 18% (14). Regarding antiresorptive treatment with oral bisphosphonates, six studies provided data on osteonecrosis of the jaws (5, 8-11, 17). The frequency of occurrence of osteonecrosis of the jaws, expressed as a percentage, was 0.74% with a range of 0% (5,8,17) to 3.4% (11).

Surgical extraction protocols with respect to the frequency of occurrence of MRONJ.

Four studies provided information on the surgical protocol (12-14,17) in the denosumab group and six in the bisphosphonate group (5,8-11). Local anesthesia was the most commonly used in both groups, as was the atraumatic extraction technique of choice. Most of the flaps were mucoperiosteal with unloading incision to ensure tension-free wound closure. In both groups, suturing of the extraction site was performed in all protocols to ensure primary closure, and sutures were removed after 1-2 weeks when complete mucosal healing was achieved (TABLE 2).

Efficacy of preoperative, perioperative and postoperative antibiotic and antiseptic therapy

Four studies reported data on preoperative and postoperative antibiotic and antiseptic therapy in the Denosumab group (12-14,17) and six in the oral bisphosphonate group (5,8-11,17) and only one provided information on perioperative therapy in both groups (17). Regarding the preoperative antibiotic therapy protocol in the Denosumab study group, intravenous antibiotic prophylaxis was found to be the most common practice, and in the oral bisphosphonates group the administration schedule was generally oral. The most commonly used antiseptic therapy in both groups was rinsing with chlorhexidine solution. Regarding postoperative antibiotic therapy, antibiotic therapy was continued up to 1 day after surgery together with chlorhexidine mouth rinses up to 7 days after surgery. The most commonly used antibiotics were amoxicillin or clindamycin in case of penicillin allergy. For perioperative therapy, one study (17) reported the use of saline prior to suturing.

Risk factors affecting MRONJ development

In the Denosumab group, five studies provided information on risk factors associated with the development of osteonecrosis of the jaws (12-14,16,17) and six in the oral bisphosphonate group (5,8-11,17). In relation to drug-associated risk factors, the only drug used in the Denosumab study group was Prolia with 1 subcutaneous injection every 6 months. The median exposure time was 3.2 years. The mean age of the patients was 70.8 years. In the oral bisphosphonates group, the most commonly used drug was

Alendronate and the mean exposure time was 7.6. The mean age in this study group was 67.3 years. The common oral risk factor in both study groups was periodontitis, and the most frequent location was the jaw. Regarding systemic factors, a relationship with diabetes and steroid exposure was seen in both study groups. The presence of smokers was also recorded (TABLE 4).

Discussion:

Frequency rate of osteonecrosis of the jaws

The results of this systematic review reveal an increased risk of developing osteonecrosis with Prolia after tooth extraction in osteoporotic patients. Ruggiero et al (18) in the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons (AAOMS) position paper reported a frequency rate of osteonecrosis of the jaws of 0.04% to 0.3% for those treated with denosumab. These results could be attributed to the fact that injectable drugs are generally associated with a higher incidence of MRONJ.

Surgical extraction protocols with respect to the frequency of occurrence of MRONJ.

All studies included in this review use standard extraction protocols. The application of a mucoperiosteal flap (13), an atraumatic surgical technique, smoothing of the edges and closure of the wound without tension and sutures removed at 2 weeks. These results are consistent with those reported in the literature (19,20).

Efficacy of preoperative, perioperative and postoperative antibiotic and antiseptic therapy

Applying preoperative, perioperative and postoperative antibiotic and antiseptic prophylaxis, the incidence of MRONJ was 3.6% in the denosumab group and 0.7% in the oral bisphosphonates group. This is comparable to the incidence rate (2.4%) reported by Spanou et al. suggesting that the above-mentioned preventive measures showed a reliable result (21).

Risk factors affecting MRONJ development

Regarding oral predisposing factors for the occurrence of MRONJ, most of the patients included in this systemic review have mild to severe periodontitis with bone exposure, a significant risk factor for osteonecrosis of the jaws. We find ourselves in agreement with Marx et al. who reported in their prospective study that advanced periodontitis was the cause of MRONJ in 28.6% (22). The most common comorbidities in our investigation are diabetes and systemic inflammatory disorders related to chronic glucocorticoid therapy; which is in agreement with current AAOMS guidelines (18). As the majority of MRONJ patients in this review were over 65 years of age, age can be considered a significant factor affecting the incidence of MRONJ. However, these results are often controversial with Schwech et al. revealing that age showed no relationship with the incidence of MRONJ (23). Regarding the location of osteonecrosis, the mandible is the most affected area, as reported in the literature (2:1 ratio) (24). Another risk factor is the duration of antiresorptive treatment, according to AAOMS guidelines (25). In contrast, tobacco use showed no association with the incidence of MRONJ, a result that is consistent with the study by Hallmer et al (26).

Despite the limitations, denosumab appears to have a higher incidence of osteonecrosis of the jaws. However, the current evidence is limited due to inadequate sample size and lack of information on methodological quality.

References:

- (1) Aljohani S, Fliefel R, Ihbe J, Kühnisch J, Ehrenfeld M, Otto S. What is the effect of anti-resorptive drugs (ARDs) on the development of medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ) in osteoporosis patients: A systematic review. *J Craniomaxillofac Surg*. 2017 Sep 1;45(9):1493–502.
- (2) Ruggiero SL, Dodson TB, Fantasia J, Goodday R, Aghaloo T, Mehrotra B, et al. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw--2014 update. *J Oral Maxillofac Surg*. 2014;72(10):1938–56.
- (3) Uyanne J, Calhoun CC, Le AD. Antiresorptive drug-related osteonecrosis of the jaw. *Dent Clin North Am*. 2014;58(2):369–84.
- (4) Campisi G, Mauceri R, Bertoldo F, Fusco V, Bedogni A. A pragmatic window of opportunity to minimise the risk of MRONJ development in individuals with osteoporosis on Denosumab therapy: a hypothesis. *Head Face Med*. 2021 Dec 1;17(1).

- (5) Shudo A, Kishimoto H, Takaoka K, Noguchi K. Long-term oral bisphosphonates delay healing after tooth extraction: a single institutional prospective study. *Osteoporosis International*. 2018 Oct 2;29(10):2315–21.
- (6) Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Int J Surg*. 2010;8(5):336–41.
- (7) Stang A. Critical evaluation of the Newcastle-Ottawa scale for the assessment of the quality of nonrandomized studies in meta-analyses. *Eur J Epidemiol*. 2010 Sep;25(9):603–5.
- (8) Mozzati M, Arata V, Gallesio G. Tooth extraction in osteoporotic patients taking oral bisphosphonates. *Osteoporos Int*. 2013 May;24(5):1707–12.
- (9) Hasegawa T, Ri S, Umeda M, Komatsubara H, Kobayashi M, Shigeta T, et al. The observational study of delayed wound healing after tooth extraction in patients receiving oral bisphosphonate therapy. *J Craniomaxillofac Surg*. 2013 Oct;41(7):558–63.
- (10) Hutcheson A, Cheng A, Kunchar R, Stein B, Sambrook P, Goss A. A C-terminal crosslinking telopeptide test-based protocol for patients on oral bisphosphonates requiring extraction: a prospective single-center controlled study. *J Oral Maxillofac Surg*. 2014;72(8):1456–62.
- (11) Jeong HG, Hwang JJ, Lee JH, Kim YH, Na JY, Han SS. Risk factors of osteonecrosis of the jaw after tooth extraction in osteoporotic patients on oral bisphosphonates. *Imaging Sci Dent*. 2017 Mar 1;47(1):45–50.
- (12) Matsumoto A, Sasaki M, Schmelzeisen R, Oyama Y, Mori Y, Voss PJ. Primary wound closure after tooth extraction for prevention of medication-related osteonecrosis of the jaw in patients under denosumab. *Clin Oral Investig*. 2017 Jan 1;21(1):127–34.
- (13) Poxleitner P, Steybe D, Kroneberg P, Ermer MA, Yalcin-Ülker GM, Schmelzeisen R, et al. Tooth extractions in patients under antiresorptive therapy for osteoporosis: Primary closure of the extraction socket with a mucoperiosteal flap versus application of platelet-rich fibrin for the prevention of antiresorptive agent-related osteonecrosis of the jaw. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery*. 2020 Apr 1;48(4):444–51.
- (14) Pick E, Leuenberger N, Kuster I, Stutzmann NS, Stadlinger B, Valdec S. Evaluation of Preventive Treatment Protocols for Patients under Antiresorptive Therapy Undergoing Tooth Extraction at a Swiss University Clinic. *Int J Environ Res Public Health*. 2021 Sep 1;18(18).

- (15) Anthony C, Elaine Y, Paul S, Toby B, AgSci H, Alastair G. What is the Risk of Developing Osteonecrosis Following Dental Extractions for Patients on Denosumab for Osteoporosis? *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2023 Feb 1;81(2):232–7.
- (16) Jung S, Kim J, Park JH, Kim KY, Kim HJ, Park W. A 5-year retrospective cohort study of denosumab induced medication related osteonecrosis of the jaw in osteoporosis patients. *Sci Rep*. 2022 Dec 1;12(1).
- (17) Seki K, Kaneko T, Kamimoto A, Wada M, Takeuchi Y, Furuchi M, et al. Medication-related osteonecrosis of the jaw after tooth extraction in patients receiving pharmaceutical treatment for osteoporosis: A retrospective cohort study. *J Dent Sci*. 2022 Oct 1;17(4):1619–25.
- (18) Ruggiero SL, Dodson TB, Aghaloo T, Carlson ER, Ward BB, Kademani D. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons' Position Paper on Medication-Related Osteonecrosis of the Jaws—2022 Update. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2022 May 1;80(5):920–43.
- (19) 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(6).
- (20) Campisi G, Mauceri R, Bertoldo F, Bettini G, Biasotto M, Colella G, et al. Medication-Related Osteonecrosis of Jaws (MRONJ) Prevention and Diagnosis: Italian Consensus Update 2020. *International Journal of Environmental Research and Public Health* 2020, Vol 17, Page 5998. 2020 Aug 18;17(16):5998.
- (21) Spanou A, Nelson K, Ermer MA, Steybe D, Poxleitner P, Voss PJ. Primary wound closure and perioperative antibiotic therapy for prevention of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw after tooth extraction. *Quintessence Int*. 2020;51(3):220–8.
- (22) Marx RE, Sawatari Y, Fortin M, Broumand V. Bisphosphonate-induced exposed bone (osteonecrosis/osteopetrosis) of the jaws: Risk factors, recognition, prevention, and treatment. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2005 Nov 1;63(11):1567–75.
- (23) Schwech N, Nilsson J, Gabre P. Incidence and risk factors for medication-related osteonecrosis after tooth extraction in cancer patients—A systematic review. *Clin Exp Dent Res*. 2023 Feb 1;9(1):55.
- (24) Woo S Bin, Hellstein JW, Kalmar JR. Narrative [corrected] review: bisphosphonates and osteonecrosis of the jaws. *Ann Intern Med*. 2006 May 16;144(10):753–61.

(25) Ruggiero SL, Dodson TB, Assael LA, Landesberg R, Marx RE, Mehrotra B. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw - 2009 update. Aust Endod J. 2009;35(3):119–30.

(26) Hallmer F, Bjarnadottir O, Götrick B, Malmström P, Andersson G. Incidence of and risk factors for medication-related osteonecrosis of the jaw in women with breast cancer with bone metastasis: a population-based study. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol. 2020 Sep 1;130(3):252–7.

Funding: None declared.

Conflict of interest: None declared.

Table 1: Characteristics of the included studies

<i>Frequency rate of osteonecrosis of the jaws due to Denosumab</i>										
Author (year)	Type of study	N° patients	Gender (M-H)	Drug holiday until removal (months, s.d.)	Drug resumption time after extraction (s.d.)	Healing at 8 weeks	History of bisphosphonates	Frequency of osteonecrosis (%)	Stage of the disease	Follow-up time (months)
Matsumoto y cols. (2017) (12)	R	5	M>H	no	-	Complete. No postoperative complications	No	0	-	3
Poxleitner y cols. (2020) (13)	RS	24	M>H	no	-	Complete. No intraoperative complications	NE	0	-	3
Pick y cols. (2021) (14)	R	38	M>H	Yes, but there are no data	-	Incomplete. Wound dehiscence, pain and redness.	NE	18.4	-	1
Anthony y cols. (2022) (15)	NR OS	426	M>H	no	-	Incomplete.	NE	2,3	-	48
Jung y cols. (2022) (16)	R	52	M>H	6,22 ± 4,85	9,46 ± 9,69	Incomplete.	no	1,9	2	60
Seki y cols. (2022) (17)	R	8	M>H	3,3	1,7	Incomplete.	NE	25	-	40,3 – 60
<i>Frequency rate of osteonecrosis of the jaws due to oral bisphosphonates.</i>										
Author (year)	Type of study	N° patients	Gender (M-H)	Drug holiday until removal (months, s.d.)	Drug resumption time after extraction (s.d.)	Healing at 8 weeks	History of bisphosphonates	Frequency of osteonecrosis (%)	Stage of the disease	Follow-up time (months)
Mozzati y cols. 2013 (8)	NR OS	700	M>H	no	-	Complete. No postoperative complications	-	0	-	12- 72

Hasegawa y cols (2013) (9)	NR OS	201	M>H	3	NE	Incomplete. Wound dehiscence.	-	0,5	1	NE
Hutcheson y cols. (2014) (10)	NR OS	950	M>H	no	-	Incomplete.	-	0,4	2	59
Jeong y cols. (2017) (11)	R	320	M>H	-	-	-	-	3,4	-	6
Shudo y cols. (2018) (5)	R	132	M>H	-	-	Complete. No postoperative complications	-	0	-	36
Seki y cols. (2022) (17)	R	24	M>H	7,7	1,5	Complete. No postoperative complications.	-	0	-	40,3 – 60

R: Retrospective. RS: randomized study. NR: no randomized study. OS: observation study. NE: not specified

Table 2: Descriptive results of the extraction surgery protocols

<i>Denosumab</i>				
Author (year)	N° patients	Extraction technique		N° of ONJ cases
Matsumoto y cols. (2017) (12)	5	Smoothing of the edges. Full thickness flap. CPI		0
Poxleitner y cols. (2020) (13)	24	Protocol A: CPI	Protocol B: PRF insertion	0
Pick y cols. (2021) (14)	38	Atraumatic extraction. Smoothing of the edges. Mucoperiosteal flap. IPC		7
Anthony y cols. (2022) (15)	426	-		10
Jung y cols. (2022) (16)	52	-		1
Seki y cols. (2022) (17)	8	Odontosection. CPI		2
<i>Oral bisphosphonates</i>				
Author (year)	N° patients	Extraction technique		N° of ONJ cases
Mozzati y cols. 2013 (8)	700	Protocol A: minimally invasive surgery and IPC	Protocol B: atraumatic avulsion and CSI	0
Hasegawa y cols (2013) (9)	201	Incisions, alveolectomy, odontosection. IPC		1
Hutcheson y cols. (2014) (10)	950	Extraction atraumatic. IPC		4
Jeong y cols. (2017) (11)	320	CPI		11
Shudo y cols. (2018) (5)	132	Extraction atraumatic. IPC		0
Seki y cols. (2022) (17)	24	Odontosection. CPI		0

CPI: closure by first intention. ICS: second intention closure. PRF: platelet-rich fibrin.

Table 3: Descriptive results of the efficacy of preoperative, perioperative and postoperative antibiotic and antiseptic therapy.

<i>Denosumab</i>					
Author (year)	N° patients	Antibiotic and antiseptic therapy			N° of ONJ cases
		Preoperative	Perioperative	Postoperative	
Matsumoto y cols. (2017) (12)	5	Prophylactic oral hygiene 1 week before. Antibiotic prophylaxis 1 day before.	-	Oral hygiene instructions	0
Poxleitner y cols. (2020) (13)	24	Antibiotic prophylaxis	-	-	0
Pick y cols. (2021) (14)	38	Antibiotic prophylaxis 1 day before	-	Daily mouth rinses with chlorhexidine solution (7 days)	7
Anthony y cols. (2022) (15)	426	Antibiotic prophylaxis 1 day before	-	Antibiotic for 3 days	10
Jung y cols. (2022) (16)	52	Antibiotic prophylaxis 1 day before	-	Antibiotic	1
Seki y cols. (2022) (17)	8	-	Saline solution, before suturing	Antibiotic 3 day/ 3 days	2
<i>Oral bisphosphonates</i>					
Author (year)	N° patients	Antibiotic and antiseptic therapy			N° of ONJ cases
		Preoperative	Perioperative	Postoperative	
Mozzati y cols. 2013 (8)	700	Antibiotic prophylaxis 1 day before	-	Antibiotic 1 day later	0
Hasegawa y cols (2013) (9)	201	Antibiotic prophylaxis 1 day before	-	Antibiotic 1 day later Daily mouth rinses with chlorhexidine solution	1
Hutcheson y cols. (2014) (10)	950	Antibiotic prophylaxis 1 day before	-	Daily mouth rinses with chlorhexidine solution (7 days)	4
Jeong y cols. (2017) (11)	320	-	-	-	11
Shudo y cols. (2018) (5)	132	-	-	-	0
Seki y cols. (2022) (17)	24	-	Saline solution, before suturing	Antibiotic 3 day/ 3 days	0

Table 4: Descriptive results of risk factors affecting the development of MRONJ.

<i>Denosumab</i>					
Author (year)	Drug-related risk factors		Risk factors demographics	Oral risk factors	Systemic risk factors
	Time of exposure to drugs	Type/s	Age		
Matsumoto y cols. (2017) (12)	-	Prolia	69.3 (42-85)	Periodontitis, RR, fractured root	DM, steroids
Poxleitner y cols. (2020) (13)	1-10	Prolia	44-87	-	DM, steroids
Pick y cols. (2021) (14)	4,08 ± 3,30	Prolia	71.54 ± 12,04	-	DM
Anthony y cols. (2022) (15)	-	Prolia	-	-	-
Jung y cols. (2022) (16)	1,2	Prolia	69,08 ± 11,82	Chronic active periodontitis	DM, HTA, trachomalacia
Seki y cols. (2022) (17)	1,7	Prolia	78.6 ± 7.3	-	DM, steroids
<i>Oral bisphosphonates</i>					
Autores	Drug-related risk factors		Risk factors demographics	Oral risk factors	Systemic risk factors
	Time of exposure to drugs	Type/s	Age		
Mozzati y cols. 2013 (8)	>2	-	52-79	Periodontitis	Steroids
Hasegawa y cols (2013) (9)	2,5 ± 2,4	Alendronato	54	Severe periodontitis with bone loss	Steroids
Hutcheson y cols. (2014) (10)	5	Alendronato	71	-	-
Jeong y cols. (2017) (11)	±3	Alen/iban	65	periodontitis	-
Shudo y cols. (2018) (5)	3,4 ± 3,2	Alen/ Risen / Mino/ Ibandronato	71,9 ± 11,4 (40-94)	periodontitis	DM, RA, glucocorticoids, SLE, renal dialysis
Seki y cols. (2022) (17)	4,3	Alen/risen/mino	76,3 ± 8,8	-	-

Alen: alendronate. Iban: ibandronate. Risen: risendronate. Mino: minodronate. RA: rheumatoid arthritis. SLE: systemic lupus erythematosus. HTA: arterial hypertension.

Fig. 1: PRISMA flowchart of searching and selection process of titles during systematic review

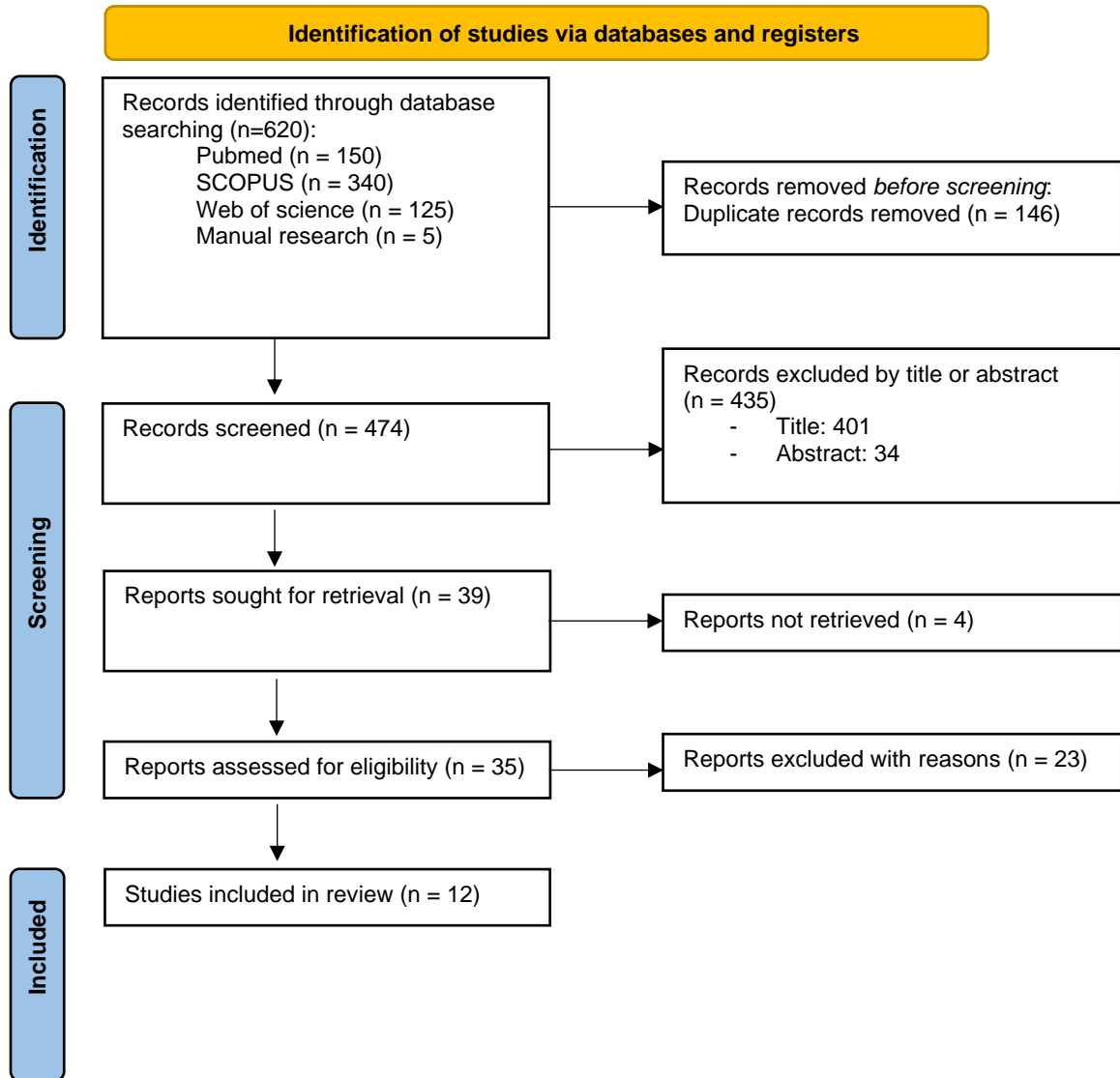


Fig. 2: Randomized studies risk of bias following Cochrane's guidelines

	Sequence generation	Allocation concealment	Blinding of participants and personal	Blinding outcome assessment	Incomplete outcome data	Selective reporting	Other bias
Mozzati y cols. 2013 (8)	+	-	-	-	+	+	+
Poxleitner y cols. 2020 (13)	+	-	-	-	+	+	+

Fig. 3: Observational non randomized studies according to Newcastle-Ottawa scale-observational studies with control group non randomized.

	Case definition	Representativeness	Selection of controls	Definition of control	Comparability for main outcome	Comparability for additional factors	Ascertainment of exposure	Same method of ascertainment for case and control	Drop-out rate	Total
Hasegawa y cols. 2013 (9)	★	★	★	★	★	★	★	★	★	9
Hutcheson y cols. 2014 (10)	★	★	★	★	★	★	★	★	★	9
Jeong y cols. 2017 (11)	★	★	-	-	★	★	★	★	★	7
Shudo y cols. 2018 (5)	★	★	-	-	★	★	★	★	★	7

Fig. 4: Observational non randomized studies according to Newcastle-Ottawa scale- cohorts observational studies without control group

	Representativeness of the exposed cohort	Selection of the non-exposed cohort	Ascertainment of exposure	Demonstration that outcome of interest was not present at start	Comparability of cohorts based on the design or analysis	Comparability for additional factors	Assessment of outcome	Adequacy of follow-up	Drop-out rate	Total
Matsumoto y cols. 2017 (12)	★	-	-	★	★	★	★	★	★	7
Pick y cols. 2021 (14)	★	-	-	★	★	★	★	★	★	7
Seki y cols. 2022 (17)	★	-	-	★	★	★	★	★	-	6
Jung y cols. 2022 (16)	★	-	-	★	★	★	★	★	★	7

**FRECUENCIA DE OSTEONECROSIS DE LOS MAXILARES TRAS EXTRACCIÓN DENTAL EN
PACIENTES OSTEOPOROTICOS: DENOSUMAB VS. BIFOSFONATOS ORALES.**

REVISIÓN SISTEMÁTICA

**Titulo corto: Frecuencia de osteonecrosis de los maxilares tras extracción dental:
denosumab vs. bifosfonatos orales.**

Autores:

Alberghina Giulia¹, Alberto Sanchez-Roca ²

*¹ 5th year student of the Dentistry degree at the European University of Valencia,
Valencia, Spain.*

² Professor Faculty of Dentistry, European University of Valencia, Valencia, Spain.

Correspondencia

Alberto Sanchez Roca
Paseo Alameda 7, Valencia
46010, Valencia

alberto.sanchez2@universidadeuropea.es

Resumen

Introducción: Los medicamentos antirresortivos están aprobados para la prevención y el tratamiento de la osteoporosis, sin embargo, su utilización puede provocar la aparición de osteonecrosis de los maxilares.

Objetivo: Evaluar la tasa de frecuencia de osteonecrosis de los maxilares del denosumab con respecto a los bifosfonatos orales, así como estudiar los protocolos quirúrgicos, la profilaxis antibiótica y antiséptica y los factores de riesgo asociados.

Material y método: Se realizó una búsqueda electrónica en las bases de datos PubMed, Scopus y Web Of Science sobre la frecuencia de osteonecrosis de los maxilares relacionado con denosumab (Prolia) o bifosfonatos orales hasta diciembre de 2022.

Resultados: De 620 artículos potencialmente elegibles, 12 cumplieron con los criterios de inclusión: 6 estudios de Bifosfonatos oral, 6 de denosumab y 1 realizaba una comparativa de ambos grupos. La tasa de frecuencia de osteonecrosis de los maxilares fue de 0,7% para los bifosfonatos orales y del 3,6% para el denosumab. La mandíbula fue la localización de MRONJ más frecuente, así como los factores de riesgo más comunes encontrados fueron la diabetes mellitus, el uso concomitante con glucocorticoides y esteroides en ambos grupos de estudio.

Conclusión: A pesar de las limitaciones, el denosumab parece tener más incidencia de osteonecrosis de los maxilares. Todos los protocolos quirúrgicos de extracción resultaron ser eficaces en reducir significativamente la incidencia de MRONJ, al igual que la terapia antibiótica y antiséptica utilizada.

Palabras claves: *osteoporosis, Prolia, bifosfonatos orales, extracción dental, osteonecrosis de los maxilares, factores de riesgo.*

Introducción

Los bifosfonatos y el denosumab son medicamentos antirresortivos aprobados por la Federación de Alimentos y Fármacos (FDA) para el tratamiento de la osteoporosis, enfermedad ósea de Paget, la osteogénesis imperfecta y el cáncer (1,2). Aunque la afección es poco común, el uso de estos medicamentos se ha asociado con el desarrollo de la osteonecrosis de las mandíbulas (MRONJ) (3). El diagnóstico se basa en hallazgos clínicos y radiológico y se define un hueso expuesto y necrótico en la región maxilofacial que ha persistido durante más de 8 semanas, antecedentes actuales o previos de uso de fármacos antirresortivos y ausencia de antecedentes de radioterapia en la zona de la cabeza y el cuello (4). Hay una fuerte tendencia a evitar el tratamiento dental invasivo, como la extracción dental, en estos pacientes, ya que se considera un factor de riesgo importante para MRONJ (5). Existen diferentes revisiones sistemáticas publicadas sobre la tasa de frecuencia de osteonecrosis de los maxilares relacionadas con el uso de bifosfonatos orales o el denosumab; sin embargo, estas revisiones incluían los bifosfonatos intravenosos, el XGEVA[®], pacientes con cáncer y no diferenciaban los resultados entre sí. Sin embargo, la presente revisión sistemática se ha enfocado a evaluar la tasa de frecuencia de osteonecrosis de los maxilares en pacientes osteoporóticos que necesitan extracciones dentales, en tratamientos con bifosfonatos orales o Prolia[®]. El objetivo de la presente revisión fue revisar sistemáticamente la siguiente pregunta ¿En pacientes con osteoporosis y necesidad de extracción dental, el empleo de Denosumab, presenta mayor frecuencia de osteonecrosis de los maxilares, respecto al tratamiento con bifosfonatos orales? Para ello se evaluaron, en primer lugar, la tasa de frecuencia de osteonecrosis y, en segundo lugar, los protocolos quirúrgicos de extracción, la eficacia de la terapia antibiótica y antiséptica y los factores de riesgo que afectan al desarrollo de la osteonecrosis.

Material y método

La presente revisión sistemática se llevó a cabo siguiendo la declaración de la Guía PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses) (6).

- Pregunta PICO:

El formato de la pregunta se estableció de acuerdo con la pregunta estructurada PICO:

P (paciente): Pacientes con osteoporosis y necesidad de extracción dental.

I (intervención): Empleo de Denosumab (Prolia[®], 60 mg de inyección subcutánea cada 6 meses).

C (comparación): Tratamiento con bifosfonatos orales.

O (resultados):

- *O1:* Tasa de frecuencia de la osteonecrosis de los maxilares.
- *O2:* Protocolos quirúrgicos de extracción con respecto a la frecuencia de MRONJ
- *O3:* Eficacia de la terapia antibiótica y antiséptica preoperatoria, perioperatoria, postoperatoria y factores de riesgo que afectan al desarrollo de MRONJ.

- Criterios de elegibilidad:

Los criterios de inclusión fueron:

- Tipo de Estudios: Estudios de cohortes prospectivos y retrospectivos; estudios de casos y controles y ensayos clínicos controlados; estudios sobre individuos humanos, números de participantes ≥ 10 pacientes; Publicaciones en inglés, español o italiano; Publicados hasta diciembre de 2022.
- Tipo de Paciente: Pacientes adultos, hombres y/o mujeres en edades comprendidas entre los 40 y 90 años, con osteoporosis.
- Tipo de intervención: Estudios que incluyen pacientes en tratamiento con bifosfonatos orales.
- Tipo de Comparación: Estudios que incluyen pacientes en tratamiento con Denosumab (Prolia[®]: inyección de 60 mg subcutáneo cada 6 meses).
- Tipos de variables de Resultados: Estudios que proporcionan datos relacionados con la tasa de frecuencia de osteonecrosis de los maxilares. Y como variables secundarias: el tipo de protocolo quirúrgico para la extracción dental, tipo de profilaxis antibiótica y antiséptica, tipos de factores de riesgo y su relación con el desarrollo de la osteonecrosis.

Los criterios de exclusión fueron: revisiones o metaanálisis, estudios de un caso, estudios experimentales in vitro y en animales. Además, los estudios en los que se incluyan pacientes irradiados de cabeza y cuello, pacientes oncológicos en terapias para el cáncer, así como pacientes osteoporóticos, pero en tratamiento con bifosfonatos intravenosos.

- Fuentes de información y estrategia de búsqueda:

Se llevó a cabo una búsqueda automatizada en tres importantes bases de datos (PubMed, Scopus y Web of Science) con las siguientes palabras clave: “osteoporosis”, “osteoporosis, postmenopausal”, “tooth extraction”, “tooth extractions”, “osteoporosis patient”, “dental extractions”, “dental extraction”, “prolia”, “denosumab”, “diphosphonates”, “administration, oral drug”, “oral bisphosphonates”, “osteonecrosis”, “osteonecrosis frequency”, “BRONJ”, “MRONJ”, “factores de riesgo”, “ONM”. Las palabras claves fueron combinadas con los operadores booleanos AND y OR, así como con los términos controlados (“MeSH” para Pubmed) en un intento de obtener los mejores y más amplios resultados de búsqueda. La búsqueda en *PubMed* fue la siguiente: (“osteoporosis, postmenopausal”[MeSH Terms] OR "osteoporosis"[MeSH Terms] OR "osteoporosis, postmenopausal"[MeSH Terms] OR "tooth extraction"[MeSH Terms] OR "tooth extraction"[MeSH Terms] OR ("osteoporosis"[MeSH Terms] OR "osteoporosis"[All Fields] OR "osteoporoses"[All Fields] OR "osteoporosis, postmenopausal"[MeSH Terms] OR ("osteoporosis"[All Fields] AND "postmenopausal"[All Fields]) OR "postmenopausal osteoporosis"[All Fields]) AND ("patient s"[All Fields] OR "patients"[MeSH Terms] OR "patients"[All Fields] OR "patient"[All Fields] OR "patients s"[All Fields])) OR ("tooth extraction"[MeSH Terms] OR ("tooth"[All Fields] AND "extraction"[All Fields]) OR "tooth extraction"[All Fields] OR ("dental"[All Fields] AND "extractions"[All Fields]) OR "dental extractions"[All Fields]) OR ("tooth extraction"[MeSH Terms] OR ("tooth"[All Fields] AND "extraction"[All Fields]) OR "tooth extraction"[All Fields] OR ("dental"[All Fields] AND "extraction"[All Fields]) OR "dental extraction"[All Fields])) AND ("denosumab"[MeSH Terms] OR ("denosumab"[MeSH Terms] OR "denosumab"[All Fields] OR "denosumab s"[All Fields])) AND ("diphosphonates"[MeSH Terms] OR "administration, oral"[MeSH Terms] OR ("mouth"[MeSH Terms] OR "mouth"[All Fields] OR "oral"[All Fields]) AND ("bisphosphonated"[All Fields] OR "bisphosphonic"[All Fields] OR "diphosphonates"[MeSH Terms] OR "diphosphonates"[All Fields] OR "bisphosphonate"[All Fields] OR "bisphosphonates"[All Fields])) AND ("osteonecrosis"[MeSH Terms] OR ("osteonecrosis"[MeSH Terms] OR "osteonecrosis"[All Fields] OR "osteonecroses"[All Fields]) AND ("epidemiology"[MeSH Subheading] OR "epidemiology"[All Fields] OR "frequency"[All Fields] OR

"epidemiology"[MeSH Terms] OR "frequence"[All Fields] OR "frequences"[All Fields] OR "frequencies"[All Fields])) OR "BRONJ"[All Fields] OR "MRONJ"[All Fields])) AND (y_10[Filter]). Con el fin de identificar cualquier estudio elegible que la búsqueda inicial podría haber perdido, se completó la búsqueda con una revisión de las referencias proporcionadas en la bibliografía de cada uno de los estudios. Por otra parte, se llevó a cabo una búsqueda manual de artículos científicos de las siguientes revistas de medicina oral: *Journal of Oral Pathology and Medicine*, *Journal of Dental Research*, *Journal of Dentistry*, *Clinical Oral Investigations*, *Journal of Oral and Maxillofacial Surger*, *Biomed Research International*.

- Proceso de selección de los estudios:

Se realizó un proceso de selección en tres etapas. La selección de los estudios fue llevada a cabo por dos revisores (GA, AS). En la primera etapa se filtraba por los títulos con el objeto de eliminar publicaciones irrelevantes. En la segunda etapa se realizaba el cribado por los resúmenes y se seleccionaba según el tipo de estudio, tipo de medicamento, número de pacientes, y variables de resultado. En la tercera etapa se filtraba según la lectura del texto completo y se procedió a la extracción de los datos usando para ello un formulario de recogida de datos previamente elaborado para confirmar la elegibilidad de los estudios. Los desacuerdos entre los revisores, en cada una de las fases, se resolvieron mediante discusión y, cuando fue necesario, un tercer revisor fue consultado. El grado de acuerdo respecto a la inclusión de los estudios potenciales fue calculado por k-estadísticas (Cohen kappa test) para la segunda y la tercera etapa de selección.

- Extracción de datos:

La siguiente información fue extraída de los estudios y se dispuso en tablas según el tipo de medicamento (bifosfonatos orales o Denosumab (PROLIA)): autores con el año de publicación, tipo de estudio (ensayo clínico controlado, cohorte prospectivo, cohorte retrospectivo, casos y controles), número de pacientes, genero (M: mujeres; H: hombres), tiempo de retirada del fármaco hasta la extracción (meses), tiempo de reanudación del fármaco después de la extracción (s.d.) cicatrización de la herida a las 8 semanas (cicatrizado, mejorado, empeorado, mucosa intacta y no signos de inflamación, continuidad epitelial obtenida por granulación del alvéolo de extracción, sin fístulas que

conectarán con el hueso), antecedentes de bifosfonatos (no, sí) frecuencia de la osteonecrosis (en porcentaje), el estadio de la enfermedad (según los criterios de la Asociación Estadounidense de Cirujanos Orales y Maxilofaciales, criterios descritos por Ruggiero y cols.), el tiempo de seguimiento de los pacientes (en meses), tipo de protocolo quirúrgico para la extracción dental (sitio de extracción, sutura (si, no) colgajo (abierto o cerrado), uso de colocación de biomaterial (sí, no, y en caso afirmativo el tipo de material empleado), tipo de profilaxis antibiótica y antiséptica (si, no, y en caso afirmativo el tipo de profilaxis y el tiempo de administración), tipos de factores de riesgo asociados al desarrollo de la osteonecrosis de los maxilares (tipo de fármaco, tiempo de exposición, dosis o ciclos recibidos, edad (rango mínimo-máximo), factores de riesgo orales (periodontitis o focos infecciosos), la localización (maxilar, mandíbula, anterior, posterior, ambos), factores sistémicos, otras exposiciones relevantes a fármacos, hábito tabáquico/ alcohólico).

- Valoración de la calidad:

La valoración del riesgo de sesgo fue evaluada por dos revisores (GA, AS) con el objeto de analizar la calidad metodológica de los artículos incluidos. Para la evaluación de la calidad de los estudios clínicos controlados se utilizó la Guía Cochrane 5.1.0 (<http://handbook.cochrane.org>); las publicaciones fueron consideradas de “bajo riesgo de sesgo” cuando cumplían todos los criterios, “alto riesgo de sesgo” cuando no se cumplía uno o más criterios y por tanto se considera que el estudio presenta un sesgo posible que debilita la fiabilidad de los resultados y “sesgo incierto” (ya fuera por falta de información o incertidumbre sobre el potencial de sesgo). Para la medición de la calidad de los estudios observacionales no randomizados se utilizó la escala de Newcastle-Ottawa (7); se consideró “bajo riesgo de sesgo” en el caso de una puntuación de estrellas >6 y “alto riesgo de sesgo” en el caso de una puntuación ≤ 6. Los estudios de series de casos se consideran de sesgo alto. No es necesario valoración. El grado de acuerdo inter-examinador de la evaluación de la calidad metodológica se obtuvo con la prueba kappa de Cohen, siguiendo la escala propuesta por Landis y Koch (6).

- Síntesis de datos:

Con el objetivo de resumir y comparar estudios, se agruparon los datos medios de las principales variables para cada grupo de estudio. Dado que los datos medios encontrados en los estudios analizados procedían de muestras diferentes, se calculó la media ponderada para obtener resultados factibles. No se pudo realizar un metaanálisis debido a la falta de estudios aleatorios que comparen ambos procedimientos.

Resultados:

- Selección de estudios:

Se obtuvieron un total de 620 artículos del proceso de búsqueda inicial: Medline - PubMed (n=150), SCOPUS (n=340) y la Web of Science (n=125). Además, se obtuvieron 5 estudios adicional a través de la búsqueda manual (lista de referencias y fuentes primarias). De estas publicaciones, 39 se identificaron como artículos potencialmente elegibles mediante el cribado por títulos y resúmenes. Los artículos de texto completo fueron posteriormente obtenidos y evaluados a fondo. Como resultado, 12 artículos cumplieron con los criterios de inclusión y fueron incluidos en la presente revisión sistemática (Fig. 1). El valor k para el acuerdo interexaminador sobre la inclusión de los estudios fue de 0,92 (títulos y resúmenes) y 1.0 (textos completos) lo que indica un acuerdo "bueno" y "completo", respectivamente, según los criterios de Landis y Koch (6).

- Análisis de las características de los estudios revisados:

De los 12 artículos incluidos en la presente revisión, seis artículos describían la tasa de frecuencia de la osteonecrosis de los maxilares mediante el empleo de Bifosfonatos orales (5, 8-11) seis mediante el empleo de Denosumab (12-16) y uno realizaba una comparativa de ambos grupos de tratamiento (17). 2 artículo fue controlado aleatorizado (8,13), 5 fueron estudios prospectivos (5,9,10,12,15) y 4 retrospectivos (11,14,16,17). En los estudios randomizados el paciente fue la unidad de asignación al azar. Se trataron un total de 2880 pacientes: 2327 tratados con bifosfonatos orales, 553 tratados con Prolia (TABLA 1).

- Evaluación de la calidad metodológica:

Los estudios randomizados fueron considerados de alto riesgo de sesgo (Fig. 2). Para los estudios observaciones no randomizados, 7 fueron considerados de bajo riesgo de sesgo

y 1 de alto sesgo (Fig. 3 y 4). El sesgo de detección y selección (ocultación de la asignación, cegamiento de personal, pacientes y evaluadores) fueron los ítems de mayor riesgo de sesgo. El valor k (Cohen kappa test) sobre el acuerdo entre los revisores de la calidad metodológica fue de 0,75 según la escala de Landis & Koch (6).

- Síntesis de resultados:

Tasa de frecuencia de osteonecrosis de los maxilares

En relación con el tratamiento antirresortivo Denosumab, seis estudios proporcionaron datos sobre la osteonecrosis de los maxilares (12-17). La frecuencia de aparición de la osteonecrosis de los maxilares, expresada en porcentaje, fue de 3,6% con un rango de 0% (12,13) a 18% (14). En cuanto al tratamiento antirresortivo con Bifosfonatos orales, seis estudios aportaron datos sobre la osteonecrosis de los maxilares (5, 8-11, 17). La frecuencia de aparición de la osteonecrosis de los maxilares, expresada en porcentaje, fue de 0,74% con un rango de 0% (5,8,17) a 3,4% (11).

Protocolos quirúrgicos de extracción con respecto a la frecuencia de aparición de MRONJ.

Cuatro estudios aportaron información sobre el protocolo quirúrgico (12-14,17), en el grupo denosumab y seis en el grupo bifosfonatos (5,8-11). La anestesia local fue la más utilizada en ambos grupos, así como fue de elección la técnica de extracción atraumática. La mayoría de los colgajos eran mucoperiosticos con incisión de descarga para garantizar el cierre de la herida sin tensión. En ambos grupos se realizó la sutura del lugar de extracción en todos los protocolos para garantizar el cierre primario y se retiró la sutura a las 1-2 semanas cuando se logró la curación completa de la mucosa (TABLA 2).

Eficacia de la terapia antibiótica y antiséptica preoperatoria, perioperatoria y postoperatoria

Cuatro estudios informaron datos sobre la terapia antibiótica y antiséptica preoperatoria y postoperatoria, en el grupo de Denosumab (12-14,17) y seis en el grupo de Bifosfonatos orales (5,8-11,17) y solo 1 proporcionó información sobre la terapia perioperatoria en ambos grupos (17). En cuanto al protocolo de terapia antibiótica

preoperatoria en el grupo de estudio Denosumab, se encontró que la profilaxis antibiótica intravenosa fue la práctica más común, y en el grupo bifosfonatos orales generalmente la pauta de administración fue oral. La terapia antiséptica más utilizada en ambos grupos fue el enjuague con solución de clorhexidina. En lo que respecta a la terapia antibiótica postoperatoria, se continuó el antibiótico hasta 1 día después de la intervención junto con los enjuagues bucales con clorhexidina hasta 7 días después. Los antibióticos más utilizados fueron la amoxicilina o la clindamicina en caso de alergia a la penicilina. Para la terapia perioperatoria, un estudio (17) reportó el uso de solución salina previo a la sutura (TABLA 3).

Factores de riesgo que afectan al desarrollo de MRONJ

En relación al grupo Denosumab, cinco estudios proporcionaron información sobre los factores de riesgo asociados al desarrollo de la osteonecrosis de los maxilares (12-14,16,17) y seis en el grupo de Bifosfonatos orales (5,8-11,17). En relación a los factores de riesgo asociados al fármaco, el único fármaco utilizado en el grupo de estudio Denosumab, fue Prolia con 1 inyección subcutánea cada 6 meses. El tiempo de exposición media fue de 3,2 años. La edad media de los pacientes fue de 70,8 años. En el grupo Bifosfonatos orales, el fármaco más utilizado fue Alendronato y el tiempo de exposición media fue de 7,6. La edad media en este grupo de estudio fue de 67,3 años. El factor de riesgo oral, común en ambos grupos de estudio, fue la periodontitis, así como la localización más frecuente fue la mandíbula. Respecto a los factores sistémicos, en ambos grupos de estudio, se vio una relación con la diabetes, y la exposición a esteroides. Se registró también la presencia de pacientes fumadores (TABLA 4).

Discusión:

La falta de estudios aleatorios que comparen ambas técnicas hizo imposible realizar un metaanálisis, por lo que los resultados se mostraron de forma descriptiva.

Tasa de frecuencia de osteonecrosis de los maxilares

Los resultados de esta revisión sistemática revelan un mayor riesgo de desarrollar osteonecrosis con Prolia después de la extracción dental en pacientes osteoporóticos. Ruggiero y cols. (18) en el documento de posición de la Asociación Americana de cirujanos orales y maxilofaciales (AAOMS) reportaron una tasa de frecuencia de

osteonecrosis de los maxilares de 0,04% al 0,3% para aquellos tratados con el denosumab. Estos resultados podrían atribuirse a que los medicamentos inyectables son generalmente relacionados con mayor incidencia de MRONJ.

Protocolos quirúrgicos de extracción con respecto a la frecuencia de aparición de MRONJ.

Todos los estudios incluidos en la presente revisión utilizan protocolos estándar de extracción. La aplicación de un colgajo mucoperióstico (13), una técnica quirúrgica atraumática, alisado de los bordes y cierre de la herida sin tensión y suturas eliminadas a las 2 semanas. Estos resultados concuerdan con lo reportado en la literatura (19,20).

Eficacia de la terapia antibiótica y antiséptica preoperatoria, perioperatoria y postoperatoria

Aplicando la profilaxis antibiótica y antiséptica preoperatoria perioperatoria y postoperatoria, se obtuvo una incidencia de MRONJ del 3,6% en el grupo de denosumab y 0,7% en el grupo bifosfonatos orales. Esto es comparable a la tasa de incidencia (2,4%) comunicada por Spanou y cols. lo que sugiere que las medidas preventivas mencionadas mostraron un resultado fiable (21).

Factores de riesgo que afectan al desarrollo de MRONJ

En cuanto a los factores orales predisponentes de la ocurrencia de MRONJ, la mayoría de los pacientes incluidos en esta revisión sistémica presentan periodontitis de leva hasta severa con exposición ósea, un factor de riesgo significativo para la osteonecrosis de los maxilares. Nos encontramos de acuerdo con Marx y cols. que informaron en su estudio prospectivo, de que la periodontitis avanzada fue la causa de MRONJ en el 28,6% (22). Las comorbilidades más comunes en nuestra investigación son la diabetes y los trastornos inflamatorios sistémicos relacionados con la terapia crónica con glucocorticoides; lo que concuerda con las pautas actuales de la AAOMS (18). Como la mayoría de los pacientes con MRONJ en esta revisión tenían más de 65 años, la edad puede considerarse un factor significativo que afecta a la incidencia de MRONJ. Sin embargo, estos resultados suelen ser controvertidos con Schwech y cols. que reveló que la edad no mostró ninguna relación con la incidencia de MRONJ (23). En cuanto a la

localización de la osteonecrosis, la mandíbula es la zona más afectada; de acuerdo a lo reportado en la literatura, (proporción 2:1) (24). Otro factor de riesgo es el tiempo de tratamiento antirresortivo, de acuerdo a las pautas de la AAOMS (25). Por lo contrario, el consumo de tabaco no mostró ninguna relación con la incidencia de MRONJ, un resultado que coincide con el estudio de Hallmer y cols. (26).

A pesar de las limitaciones, el denosumab parece tener más incidencia de osteonecrosis de los maxilares. Sin embargo, la evidencia actual es limitada debido al número de muestra inadecuada y a la falta de información sobre la calidad metodológica.

Bibliografía:

(1) Aljohani S, Fliefel R, Ihbe J, Kühnisch J, Ehrenfeld M, Otto S. What is the effect of anti-resorptive drugs (ARDs) on the development of medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ) in osteoporosis patients: A systematic review. *J Craniomaxillofac Surg*. 2017 Sep 1;45(9):1493–502.

(2) Ruggiero SL, Dodson TB, Fantasia J, Goodday R, Aghaloo T, Mehrotra B, et al. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw--2014 update. *J Oral Maxillofac Surg*. 2014;72(10):1938–56.

(3) Uyanne J, Calhoun CC, Le AD. Antiresorptive drug-related osteonecrosis of the jaw. *Dent Clin North Am*. 2014;58(2):369–84.

(4) Campisi G, Mauceri R, Bertoldo F, Fusco V, Bedogni A. A pragmatic window of opportunity to minimise the risk of MRONJ development in individuals with osteoporosis on Denosumab therapy: a hypothesis. *Head Face Med*. 2021 Dec 1;17(1).

(5) Shudo A, Kishimoto H, Takaoka K, Noguchi K. Long-term oral bisphosphonates delay healing after tooth extraction: a single institutional prospective study. *Osteoporosis International*. 2018 Oct 2;29(10):2315–21.

(6) Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Int J Surg*. 2010;8(5):336–41.

(7) Stang A. Critical evaluation of the Newcastle-Ottawa scale for the assessment of the quality of nonrandomized studies in meta-analyses. *Eur J Epidemiol*. 2010 Sep;25(9):603–5.

(8) Mozzati M, Arata V, Gallesio G. Tooth extraction in osteoporotic patients taking oral bisphosphonates. *Osteoporos Int*. 2013 May;24(5):1707–12.

- (9) Hasegawa T, Ri S, Umeda M, Komatsubara H, Kobayashi M, Shigeta T, et al. The observational study of delayed wound healing after tooth extraction in patients receiving oral bisphosphonate therapy. *J Craniomaxillofac Surg*. 2013 Oct;41(7):558–63.
- (10) Hutcheson A, Cheng A, Kunchar R, Stein B, Sambrook P, Goss A. A C-terminal crosslinking telopeptide test-based protocol for patients on oral bisphosphonates requiring extraction: a prospective single-center controlled study. *J Oral Maxillofac Surg*. 2014;72(8):1456–62.
- (11) Jeong HG, Hwang JJ, Lee JH, Kim YH, Na JY, Han SS. Risk factors of osteonecrosis of the jaw after tooth extraction in osteoporotic patients on oral bisphosphonates. *Imaging Sci Dent*. 2017 Mar 1;47(1):45–50.
- (12) Matsumoto A, Sasaki M, Schmelzeisen R, Oyama Y, Mori Y, Voss PJ. Primary wound closure after tooth extraction for prevention of medication-related osteonecrosis of the jaw in patients under denosumab. *Clin Oral Investig*. 2017 Jan 1;21(1):127–34.
- (13) Poxleitner P, Steybe D, Kroneberg P, Ermer MA, Yalcin-Ülker GM, Schmelzeisen R, et al. Tooth extractions in patients under antiresorptive therapy for osteoporosis: Primary closure of the extraction socket with a mucoperiosteal flap versus application of platelet-rich fibrin for the prevention of antiresorptive agent-related osteonecrosis of the jaw. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery*. 2020 Apr 1;48(4):444–51.
- (14) Pick E, Leuenberger N, Kuster I, Stutzmann NS, Stadlinger B, Valdec S. Evaluation of Preventive Treatment Protocols for Patients under Antiresorptive Therapy Undergoing Tooth Extraction at a Swiss University Clinic. *Int J Environ Res Public Health*. 2021 Sep 1;18(18).
- (15) Anthony C, Elaine Y, Paul S, Toby B, AgSci H, Alastair G. What is the Risk of Developing Osteonecrosis Following Dental Extractions for Patients on Denosumab for Osteoporosis? *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2023 Feb 1;81(2):232–7.
- (16) Jung S, Kim J, Park JH, Kim KY, Kim HJ, Park W. A 5-year retrospective cohort study of denosumab induced medication related osteonecrosis of the jaw in osteoporosis patients. *Sci Rep*. 2022 Dec 1;12(1).
- (17) Seki K, Kaneko T, Kamimoto A, Wada M, Takeuchi Y, Furuchi M, et al. Medication-related osteonecrosis of the jaw after tooth extraction in patients receiving pharmaceutical treatment for osteoporosis: A retrospective cohort study. *J Dent Sci*. 2022 Oct 1;17(4):1619–25.

- (18) Ruggiero SL, Dodson TB, Aghaloo T, Carlson ER, Ward BB, Kademani D. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons' Position Paper on Medication-Related Osteonecrosis of the Jaws—2022 Update. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2022 May 1;80(5):920–43.
- (19) 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(6).
- (20) Campisi G, Mauceri R, Bertoldo F, Bettini G, Biasotto M, Colella G, et al. Medication-Related Osteonecrosis of Jaws (MRONJ) Prevention and Diagnosis: Italian Consensus Update 2020. *International Journal of Environmental Research and Public Health* 2020, Vol 17, Page 5998. 2020 Aug 18;17(16):5998.
- (21) Spanou A, Nelson K, Ermer MA, Steybe D, Poxleitner P, Voss PJ. Primary wound closure and perioperative antibiotic therapy for prevention of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw after tooth extraction. *Quintessence Int*. 2020;51(3):220–8.
- (22) Marx RE, Sawatari Y, Fortin M, Broumand V. Bisphosphonate-induced exposed bone (osteonecrosis/osteopetrosis) of the jaws: Risk factors, recognition, prevention, and treatment. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2005 Nov 1;63(11):1567–75.
- (23) Schwech N, Nilsson J, Gabre P. Incidence and risk factors for medication-related osteonecrosis after tooth extraction in cancer patients—A systematic review. *Clin Exp Dent Res*. 2023 Feb 1;9(1):55.
- (24) Woo S Bin, Hellstein JW, Kalmar JR. Narrative [corrected] review: bisphosphonates and osteonecrosis of the jaws. *Ann Intern Med*. 2006 May 16;144(10):753–61.
- (25) Ruggiero SL, Dodson TB, Assael LA, Landesberg R, Marx RE, Mehrotra B. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw - 2009 update. *Aust Endod J*. 2009;35(3):119–30.
- (26) Hallmer F, Bjarnadottir O, Götrick B, Malmström P, Andersson G. Incidence of and risk factors for medication-related osteonecrosis of the jaw in women with breast cancer with bone metastasis: a population-based study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2020 Sep 1;130(3):252–7.

Financiamiento: ninguno declarado.

Conflicto de interés: ninguno declarado.

Tabla 1: Características de los estudios incluidos.

<i>Tasa de frecuencia de la osteonecrosis de los maxilares debida a Denosumab.</i>										
Autores (año)	Tipo estudio	N° pacientes	Genero (M>H)	Tiempo de retirada del fármaco hasta la extracción (meses, s.d.)	Tiempo de reanudación del fármaco después de la extracción (s.d.)	Cicatrización a las 8 semanas	Antecedentes de bifosfonatos	Frecuencia de la osteonecrosis(%)	Estadio de la enfermedad	Tiempo de seguimiento (meses)
Matsumoto y cols. (2017) (12)	R	5	M>H	no	-	Completa. Ninguna complicación postoperatoria	No	0	-	3
Poxleitner y cols. (2020) (13)	ECA	24	M>H	no	-	Completa. Ninguna complicación intraoperatoria	NE	0	-	3
Pick y cols. (2021) (14)	R	38	M>H	Si, pero no hay datos	-	Incompleta. Dehiscencia de la herida, dolor y enrojecimiento	NE	18.4	-	1
Anthony y cols. (2022) (15)	PC	426	M>H	no	-	Incompleta.	NE	2,3	-	48
Jung y cols. (2022) (16)	R	52	M>H	6,22 ± 4,85	9,46 ± 9,69	Incompleta.	no	1,9	2	60
Seki y cols. (2022) (17)	R	8	M>H	3,3	1,7	Incompleta.	NE	25	-	40,3 – 60
<i>Tasa de frecuencia de la osteonecrosis de los maxilares debida a Bifosfonatos orales.</i>										
Autores (año)	Tipo estudio	N° pacientes	Genero (M>H)	Tiempo de retirada del fármaco hasta la extracción (meses, s.d.)	Tiempo de reanudación del fármaco después de la extracción (s.d.)	Cicatrización a las 8 semanas	Antecedentes de bifosfonatos	Frecuencia de la osteonecrosis(%)	Estadio de la enfermedad	Tiempo de seguimiento (meses)
Mozzati y cols. 2013 (8)	PC	700	M>H	no	-	Completa. Ninguna complicación postoperatoria	-	0	-	12- 72
Hasegawa y cols (2013) (9)	PC	201	M>H	3	NE	Incompleta. Dehiscencia de la herida.	-	0,5	1	NE

Hutcheson y cols. (2014) (10)	PC	950	M>H	no	-	Incompleta.	-	0,4	2	59
Jeong y cols. (2017) (11)	R	320	M>H	-	-	-	-	3,4	-	6
Shudo y cols. (2018) (5)	R	132	M>H	-	-	Completa. Ninguna complicación postoperatoria	-	0	-	36
Seki y cols. (2022) (17)	R	24	M>H	7,7	1,5	Completa. Ninguna complicación postoperatoria.	-	0	-	40,3 – 60

R: retrospectivo. ECA: ensayo clínico aleatorizado. PC: prospectivo controlado. M: mujer. H: hombre. S.d.: desviación standard. NE: no especificado.

Tabla 2: Resultados descriptivos de los protocolos quirúrgicos de extracción

<i>Denosumab</i>				
	N° pacientes	Técnica de extracción		N° de casos ONM
Matsumoto y cols. (2017) (12)	5	Alisado de los bordes. Colgajo de espesor total. CPI		0
Poxleitner y cols. (2020) (13)	24	Protocolo A: CPI	Protocolo B: Inserción PRF	0
Pick y cols. (2021) (14)	38	Extracción atraumática. Alisado de los bordes. Colgajo mucoperióstico. CPI		7
Anthony y cols. (2022) (15)	426	-		10
Jung y cols. (2022) (16)	52	-		1
Seki y cols. (2022) (17)	8	Odontosección. CPI		2
<i>Bifosfonatos orales</i>				
	N° pacientes	Técnica de extracción		N° de casos ONM
Mozzati y cols. 2013 (8)	700	Protocolo A: cirugía mínimamente invasiva y CPI	Protocolo B: avulsión atraumática y CSI	0
Hasegawa y cols (2013) (9)	201	Incisiones, alveolectomía, odontosección. CPI		1
Hutcheson y cols. (2014) (10)	950	Extracción atraumática. CPI		4
Jeong y cols. (2017) (11)	320	CPI		11
Shudo y cols. (2018) (5)	132	Extracción atraumática. CPI		0
Seki y cols. (2022) (17)	24	Odontosección. CPI		0

CPI: cierre por primera intención. CSI: cierre segunda intención. PRF: fibrina rica en plaquetas.

Tabla 3: Resultados descriptivos de la eficacia de la terapia antibiótica y antiséptica preoperatoria, perioperatoria y postoperatoria

<i>Denosumab</i>					
	N° pacientes	Terapia antibiótica y antiséptica			N° de casos ONM
		Preoperatorio	Perioperatorio	Postoperatorio	
Matsumoto y cols. (2017) (12)	5	Higiene bucal profiláctica. 1 semana antes. Profilaxis antibiótica 1 día antes	-	Instrucciones de higiene oral	0
Poxleitner y cols. (2020) (13)	24	Profilaxis antibiótica	-	-	0
Pick y cols. (2021) (14)	38	Profilaxis antibiótica 1 h antes	-	Enjuagues bucales diarios con solución de clorhexidina (7 días)	7
Anthony y cols. (2022) (15)	426	Profilaxis antibiótica 1 h antes	-	Antibiótico durante 3 días	10
Jung y cols. (2022) (16)	52	Profilaxis antibiótica 1 h antes	-	Antibiótico	1
Seki y cols. (2022) (17)	8	-	Solución salina, antes de suturar	Antibiótico 3 día/ 3 días	2
<i>Bifosfonatos orales</i>					
	N° pacientes	Terapia antibiótica y antiséptica			N° de casos ONM
		Preoperatorio	Perioperatorio	Postoperatorio	
Mozzati y cols. 2013 (8)	700	Profilaxis antibiótica 1 día antes	-	Antibiótico 1 día después	0
Hasegawa y cols (2013) (9)	201	Profilaxis antibiótica 1 día antes	-	Antibiótico 1 día después Enjuagues bucales diarios con solución de clorhexidina	1
Hutcheson y cols. (2014) (10)	950	Profilaxis antibiótica 1 día antes	-	Enjuagues bucales diarios con solución de clorhexidina (7 días)	4
Jeong y cols. (2017) (11)	320	-	-	-	11
Shudo y cols. (2018) (5)	132	-	-	-	0
Seki y cols. (2022) (17)	24	-	Solución salina, antes de suturar	Antibiótico 3 día/ 3 días	0

Tabla 4: Resultados descriptivos de los factores de riesgo que afectan al desarrollo de MRONJ.

<i>Denosumab</i>					
Autores	FR relacionados con el fármaco		FR demográficos	Factores orales	FR sistémicos
	Tiempo de exposición a los fármacos	Tipo/s	Edad		
Matsumoto y cols. (2017) (12)	-	Prolia	69.3 (42-85)	Periodontitis, restos radiculares, raiz fracturada	DM, esteroides
Poxleitner y cols. (2020) (13)	1-10	Prolia	44-87	-	DM, esteroides
Pick y cols. (2021) (14)	4,08 ± 3,30	Prolia	71.54 ± 12,04	-	DM
Anthony y cols. (2022) (15)	-	Prolia	-	-	-
Jung y cols. (2022) (16)	1,2	Prolia	69,08 ± 11,82	Periodontitis crónica activa	DM, HTA, traquomalacia
Seki y cols. (2022) (17)	1,7	Prolia	78.6 ± 7.3	-	DM, esteroides
<i>Bifosfonatos orales</i>					
Autores	FR relacionados con el fármaco		FR demográficos	Factores de riesgo orales	FR sistémicos
	Tiempo de exposición a los fármacos	Tipo/s	Edad		
Mozzati y cols. 2013 (8)	>2	-	52-79	Periodontitis	Esteroides
Hasegawa y cols (2013) (9)	2,5 ± 2,4	Alendronato	54	Periodontitis severa con perdida osea	Esteroides
Hutcheson y cols. (2014) (10)	5	Alendronato	71	-	-
Jeong y cols. (2017) (11)	±3	Alen/iban	65	Periodontitis	-
Shudo y cols. (2018) (5)	3,4 ± 3,2	Alen/ Risen / Mino/ Ibandronato	71,9 ± 11,4 (40-94)	Periodontitis	DM, AR, glucocorticoides, LES, dialisis renal
Seki y cols. (2022) (17)	4,3	Alen/risen/mino	76,3 ± 8,8	-	-

Alen: alendronato. **Iban:** ibandronato. **Risen:** risendronato. **Mino:** minodronato. **AR:** artritis reumatoides. **LES:** lupus eritematoso sistémico. **HTA:** hipertensión arterial.

Fig. 1: PRISMA flowchart of searching and selection process of titles during systematic review

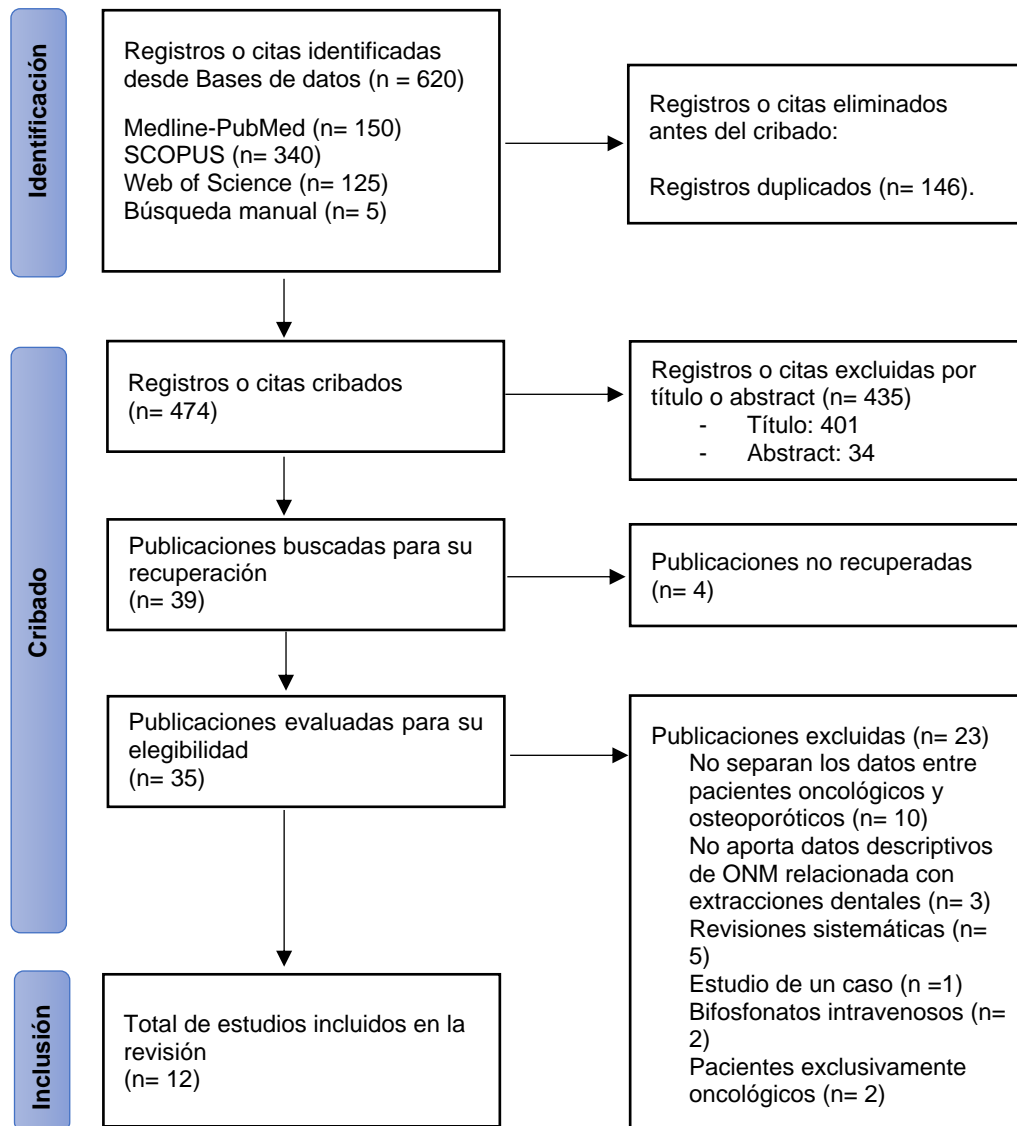


Fig. 2: Medición del riesgo de sesgo de los estudios randomizados según la guía Cochrane.

	Generar secuencia aleatorizada (sesgo selección)	Ocultación de la asignación (sesgo selección)	Cegamientos participantes y personal (sesgo detección)	Cegamiento evaluación de resultados (sesgo detección)	Seguimiento y exclusiones (sesgo deserción)	Descripción selectiva (sesgo informe)	Otros sesgos
Mozzati y cols. 2013 (8)	+	-	-	-	+	+	+
Poxleitner y cols. 2020 (13)	+	-	-	-	+	+	+

Fig. 3: Medición del riesgo de sesgo de los estudios observacionales no randomizados con la escala Newcastle-Ottawa – estudios observacionales con grupo control no randomizado.

	Definición de los casos	Representatividad	Selección de los controles	Definición de los controles	Comparabilidad (factor más importante)	Comparabilidad (cualquier otra variable)	Comprobación de la exposición	Mismo método para ambos grupos	Tasa de abandonos	Total
Hasegawa y cols. 2013 (9)	★	★	★	★	★	★	★	★	★	9
Hutcheson y cols. 2014 (10)	★	★	★	★	★	★	★	★	★	9
Jeong y cols. 2017 (11)	★	★	-	-	★	★	★	★	★	7
Shudo y cols. 2018 (5)	★	★	-	-	★	★	★	★	★	7

Fig. 4: Medición del riesgo de sesgo de los estudios observacionales no randomizados con la escala Newcastle-Ottawa – estudios observaciones cohortes sin grupo control.

	Representatividad cohorte	Selección cohorte no expuesta	Comprobación exposición	Demostración no presencia variable interés al inicio	Comparabilidad (factor más importante)	Comparabilidad (otros factores)	Medición resultados	Suficiente seguimiento	Tasa de abandonos	Total
Matsumoto y cols. 2017 (12)	★	-	-	★	★	★	★	★	★	7
Pick y cols. 2021 (14)	★	-	-	★	★	★	★	★	★	7
Seki y cols. 2022 (17)	★	-	-	★	★	★	★	★	-	6
Jung y cols. 2022 (16)	★	-	-	★	★	★	★	★	★	7