



REVISIÓN
BIBLIOGRÁFICA

OSTEONECROSIS DE LOS MAXILARES Y ANTICUERPOS MONOCLONALES: una revisión BIBLIOGRÁFICA

García Gil, A. Muñoz Corcuera, M. García Gil, I.
Osteonecrosis de los maxilares y anticuerpos monoclonales: una revisión bibliográfica. Dent. 2019; 16; 2; 129-136



García Gil, Ainara
Graduada en Odontología Universidad Europea de Madrid (UEM).

Muñoz Corcuera, Marta
Doctora en Odontología por la Universidad Complutense de Madrid (UCM). Profesora del Departamento de Odontología de Adultos UEM. Licenciada en Odontología y Diplomada en Fisioterapia UC. Especialista en Medicina Oral UCM. Máster en Ciencias Odontológicas UCM.

García Gil, Ignacio
Licenciado en Odontología UEM. Master Universitario en Implantología Oral Avanzada UEM. Especialista en Medicina Oral Universidad Complutense de Madrid UCM.

Indexada en / Indexed in:
- IME
- IBECs
- LATINDEX
- GOOGLE ACADÉMICO

Correspondencia:
Ainara García Gil
C/Eugenio Caxes 14, escalera 2,
piso 5º, puerta 5
28026 Madrid
ainara.grcia.gil@gmail.com
Tel.: 615004618

Fecha de recepción: 17 julio de 2018.
Fecha de aceptación para su publicación:
21 de junio 2019.

RESUMEN

El objetivo, establecer si existe una evidencia científica que avale una relación entre la administración de anticuerpos monoclonales y la aparición de osteonecrosis de los maxilares (ONM).

En la literatura que revisamos nos muestra determinados casos en los que la ONM está relacionada con los anticuerpos monoclonales (denosumab, sunitib, etc.) siempre y cuando el paciente sea sometido a un tratamiento dental. También se evalúan aquellos artículos en los que se administra anticuerpos monoclonales y bifosfonatos de manera simultánea y se observa que la frecuencia de ONM es más elevada.

Como conclusión se establece que no hay evidencia científica suficiente para asegurar una relación entre ONM y anticuerpos monoclonales, aunque sí la hay para demostrar relación entre ONM y anticuerpos monoclonales si se administra junto a los bifosfonatos.

PALABRAS CLAVE

Bevacizumab; Denosumab; Sunitinib; Anticuerpos monoclonales y osteonecrosis.

OSTEONECROSIS OF THE JAWS AND MONOCLONAL ANTIBODIES: a LITERATURE review

ABSTRACT

The aim is establish if there is a scientific evidence to support a relationship between the administration of monoclonal antibodies and the appearance of osteonecrosis of the jaws (ONJ).

In the literature we review shows certain cases in which ONJ is related to monoclonal antibodies (denosumab, sunitib, etc.) as long as the patient undergoes dental treatment. Those articles in which monoclonal antibodies and bisphosphonates are administered simultaneously are also evaluated and it is observed that the frequency of ONJ is higher.

As conclusión it is established that there is not enough scientific evidence to ensure a relationship between ONJ and monoclonal antibodies, but there is evidence to show that the relationship between ONJ and monoclonal antibodies if administered with bisphosphonates.

KEY WORDS

Bevacizumab; Denosumab; Sunitinib; Monoclonal antibodies; Osteonecrosis.

INTRODUCCIÓN

La remodelación ósea es un procedimiento que comienza desde el momento del feto y continúa durante toda la etapa adulta. Esta remodelación se basa en dos tipos de células óseas: los osteoblastos (encargados de la formación de hueso) y los osteoclastos (encargados de la reabsorción ósea)¹.

La osteonecrosis de los maxilares (ONM) es una alteración a nivel óseo en la que se produce hipoxia, hipovascularidad e hipocelularidad de los tejidos óseos produciéndose así cambios, capaces de dar lugar a la muerte de los tejidos óseos propios de los maxilares².

Marx definió por primera vez en 2003 la presencia de ONM y que ésta se encontraba relacionada directamente con la ingesta de bifosfonatos (BRONM)³. BRONM (Osteonecrosis de los maxilares por la ingesta de bifosfonatos) se define como la exposición de hueso necrótico al menos ocho semanas en aquellos pacientes que han recibido tratamiento con bifosfonatos, pero sin haber sufrido tratamiento de radioterapia. Tras diversos estudios clínicos se observó que la incidencia de BRONM variaba de 0,8% al 12% en aquellos pacientes con cáncer, que recibían de forma intravenosa bifosfonatos. Por lo tanto se llegó a la conclusión de que determinados factores como el hecho de estar recibiendo quimioterapia y, por tanto bifosfonatos intravenosos aumentaban el riesgo de ONM⁴. Posteriormente, se ha mostrado que la ONM está asociada también con la administración de otros medicamentos utilizados como terapia antirresortiva, tales como los anticuerpos monoclonales; además de a la administración de bifosfonatos; y aparentemente, la administración conjunta de bifosfonatos y anticuerpos monoclonales aumenta la severidad de la ONM en caso de aparición⁵⁻⁷. Estos medicamentos son administrados principalmente a pacientes con cáncer óseo (metástasis) y osteoporosis.

Los bifosfonatos actúan sobre el componente mineral del hueso, la hidroxiapatita, inhibiendo directamente la formación de los osteoclastos⁸.

Por otra parte, los anticuerpos monoclonales, que son el objetivo de esta revisión de la literatura, tales como denosumab, sunitinib, imanitib, bevacizumab, etc; actúan de manera diferente, produciendo la unión del ligando recep-

tor activador para el factor nuclear kB (RANKL) con el receptor activador del factor nuclear Kb (RANK) que se encuentra en la superficie de los osteoclastos inhibiendo así su formación, función, supervivencia y disminuyendo así la reabsorción ósea^{8,9}.

Aunque la ONM aparece con más frecuencia en los pacientes con cáncer (ya que estos reciben la medicación de forma intravenosa), también aparece, como hemos mencionado anteriormente, en aquellos pacientes que presentan osteoporosis, sobre todo en las mujeres, ya que en la etapa de la menopausia el nivel de estrógenos disminuye provocando la inhibición de los osteoclastos¹⁰. A estos pacientes se les administra medicación antirresortiva de manera oral y sólo en algún caso de manera intravenosa, por esto también presentan riesgo de sufrir ONM¹¹.

Si los pacientes que están recibiendo medicación antirresortiva son sometidos a un tratamiento dental invasivo, como puede ser una extracción dental⁴, presentan un riesgo de sufrir ONM; por lo que consumir bifosfonatos o anticuerpos monoclonales debe ser considerado como un factor predisponente a sufrir riesgo de ONM puesto que el hueso se expone a la flora oral pudiendo infectarse, dar lugar a una tumefacción, una supuración purulenta y con ello provocar un grave episodio de dolor¹². Por esto debemos realizar previamente al tratamiento con medicación antirresortiva una exploración dental intraoral general para disminuir el riesgo de ONM¹³.

La ONM tiene un sistema de clasificación de 4 etapas, en función de cuatro criterios a considerar: hueso, dolor, infección y otros efectos diversos⁸ (Tabla 1).

El objetivo de esta revisión de la literatura es averiguar si existe evidencia científica que avale la relación entre la administración de anticuerpos monoclonales y la aparición de osteonecrosis de los maxilares (ONM).

DENOSUMAB

ONM asociada a Denosumab (Tablas 2 y 3).

Para relacionar el uso de los anticuerpos monoclonales con la ONM se comienza por el estudio del denosumab.

El denosumab es un anticuerpo monoclonal encargado de

Tabla 1. ESTADIOS DE LA ONM SEGÚN LA OMS⁸

	Hueso	Dolor	Infección	Otros efectos adversos
Etapa 0	No expuesto	Asintomático	No	No
Etapa 1	Expuesto	Asintomático	No	No
Etapa 2	Expuesto	Sintomático	Sí	Drenaje purulento y eritema
Etapa 3	Expuesto	Sintomático	Sí	Extensión más allá del alveolo, pudiendo producir fractura

TABLA 2. ONM en pacientes tratados con Denosumab

Autores	Año	Pacientes	Medicación	Localización y causa de ONM	Tratamiento y progresión
Aghaloo y cols ⁸	2014	1	Denosumab 120 mg c/3 meses	Región mandibular derecha por exodoncia de dientes en mal estado	Amoxicilina 500mg + Clorhexidina 0,12%. Se suspendió el Denosumab. Se llegó a estadio 0.
Diz y cols ¹⁴	2012	1	Denosumab 120 mg c/4 semanas	Zona del 47 tras exodoncia	Amoxicilina y clorhexidina. No se suspende el denosumab. Tras dos años no hubo recurrencia.
Neuprez y cols ¹⁶	2014	1	Denosumab 60 mg c/6 meses	Región mandibular derecha tras exodoncia del 48	Amoxicilina 1,5 g + enjuague bucal. No refieren suspensión del denosumab. Se consigue resolución de la ONM.
Owosho y cols ¹⁵	2016	13	Denosumab 120 mg c/4 semanas	3 pacientes en maxilar, 9 pacientes en mandíbula, 1 paciente en maxilar y mandíbula	Clorhexidina 0,12% 2 o 3 veces al día + antibiótico (SIN datos) 3 resoluciones completas 4 desarrollaron ONM 2 no obtuvieron mejoría 2 no acudieron 1 resolución parcial 1 falleció

TABLA 3: COMPARACIÓN DE LA EVOLUCIÓN DE LOS 13 PACIENTES BAJO TRATAMIENTO CON DENOSUMAB (OWOSHO Y COLS¹⁵, 2016)

Nº de paciente en tratamiento con denosumab	Localización de ONM	Estadio de la ONM	Factor de riesgo	Tiempo sin denosumab (meses)	Último resultado
1	Maxilar	2	Extracción	15	Resuelto
2	Mandíbula	1	Extracción	3	Resolución parcial
3	Maxilar	2	Espontáneo	NO	-
4	Mandíbula	1	Espontáneo	8	Resuelto
5	Mandíbula	2	Extracción	NO	Progreso
6	Maxilar	2	Espontáneo	7	Resuelto
7	Mandíbula	1	Extracción	16	No mejora
8	Mandíbula	2	Extracción	3	Progreso
9	Mandíbula	1	Espontáneo	NO	Falleció tras un mes
10	Mandíbula	1	Espontáneo	4	Progreso
11	Mandíbula	1	Espontáneo	11	Progreso
12	Mandíbula	1	Extracción	2	No mejora
13	Mandíbula y maxilar	2	Extracción	2	-

unir el ligando receptor activador para el factor nuclear KB (RANKL) con su receptor (RANK) inhibiendo así la formación, función y supervivencia de los osteoclastos y por tanto de la reabsorción ósea.

Se lleva a cabo una evaluación de cuatro artículos^{8, 14-16} en los que se administra denosumab de 120 mg en los artículos de Aghaloo y cols.,⁸, Diz y cols.,¹⁴ y Owosho y cols.,¹⁵ y denosumab 60 mg según Neuprez y cols.,¹⁶.

Se observa que la región que suele ser la más afectada por el uso de denosumab es la región inferior derecha.

En estos cuatro artículos el tratamiento es similar basándose en el uso de amoxicilina y clorhexidina al 0,12% como enjuague bucal antibacteriano, pero sólo Aghaloo y cols.,⁸ y Cassoni y cols.,¹⁹ refieren la suspensión del denosumab.

Los cuatro artículos consiguen la resolución de la ONM tras estar bajo el tratamiento que se indicó. A excepción del artículo referido por Owosho y cols.,¹⁵, en el que de los trece pacientes estudiados sólo obtuvieron resolución completa tres.

ONM asociada a denosumab y bifosfonatos (Tabla 4)

Al igual que anteriormente hemos mencionado, la región más afectada por ONM cuando se está en tratamiento con denosumab y bifosfonatos es la mandíbula^{10, 13}.

El tratamiento para estos pacientes que presentan hueso necrótico también consiste en antibióticos y enjuagues bucales antibacterianos además de la cirugía correspondiente para eliminar este hueso necrótico, aunque se ha observado que en el 60% de los casos no se consiguieron unos resultados favorables^{10, 13}.

Saad y cols.,¹⁰ exponen en su artículo el uso de plaquetas ricas en fibrina (PRF) para llevar a cabo el cierre de la herida tras la cirugía. Este es el método comúnmente empleado.

Sin embargo, Maluf y cols.,¹³ empleó el uso de leucocitos y plaquetas ricas en fibrina (LPRF) a la hora de realizar la cirugía para eliminar el hueso necrótico ya que tiene unas características excelentes en la mejora del proceso de curación puesto que estimula la reparación de los tejidos blandos y actúa como barrera entre la cavidad oral y el hueso alveolar.

En ambos casos se consiguió el cierre de la herida con éxito.

SUNITINIB

ONM asociada a sunitinib (Tabla 5)

Se ha demostrado que el sunitinib, que se administra por vía oral, tiene unos efectos beneficiosos a la hora de tratar

Tabla 4. ONM en pacientes tratados con Denosumab y BIFOSFONATOS

Autores	Año	Pacientes	Medicación	Localización y causa de ONM	Tratamiento y progresión
ONM en pacientes tratados con Denosumab					
Maluf y cols ¹³	2016	2	Caso 1: Irinotecan + denosumab. Caso 2: Bevacizumab + denosumab	Caso 1: Zona de 34,35 y 36 por cirugía de implantes hace 2 años. Caso 2: Zona de 34,35 y 36 por cirugía endodóntica a nivel del 36.	Caso 1: amoxicilina y se suspendió denosumab cuatro meses antes de la cirugía. Se consiguió el cierre tras cuatro meses de la cirugía. Caso 2: penicilina y se suspende el uso de bevacizumab y denosumab 30 días antes de la cirugía. Se consiguió el cierre de la herida.
ONM en pacientes tratados con Denosumab y bifosfonatos					
Saad y cols ¹⁰	2017	2	Ibandronato 150mg + Denosumab (no refiere mg) Ambos desde hace un año.	A nivel del 26 por colocación de implante. La paciente no comunica que estaba en tratamiento con denosumab	Amoxicilina 875mg durante 1 semana La ONM prosiguió debido a que no se suspendió el denosumab Se extrajo el implante y se procedió al cierre de la herida.

el cáncer de riñón. El tratamiento consiste en administrar 50 mg durante cuatro semanas para después suspenderlo durante las dos semanas siguientes¹⁷.

Según el artículo publicado por Fleissig y cols.,¹⁷ en 2012 la ONM aparece tras la extracción del 48, que se realiza justo en las dos semanas en las que el paciente está sin tratamiento, demostrándose así que dos semanas no es tiempo suficiente para evitar ONM. Se consiguió que desapareciese el hueso necrótico con el tratamiento adecuado de antibióticos.

ONM asociada a pacientes que toman sunitinib y bifosfonatos (Tabla 5)

Se ha demostrado que el uso de sunitinib junto con el de los bifosfonatos aumenta el riesgo de padecer ONM^{4, 18}. Aquellos pacientes tratados con ambos medicamentos pueden llegar a tener una incidencia que oscila de 0,9 al 2,4%. Y esto puede ser por dos motivos:

1º El sunitinib en muchas ocasiones provoca mucositis en los pacientes. Si a la medicación con sunitinib se le añade la medicación con bifosfonatos aumenta el riesgo de ONM.

2º La combinación de sunitinib y bifosfonatos aumenta el riesgo de ONM ya que se unen al receptor vascular del factor de crecimiento endotelial (VEGFR), encargado de la remodelación ósea.

Hoefert y cols.,⁴ expone que de los tres casos clínicos que presentó, dos de ellos tuvieron un intervalo de seis meses entre la primera toma de sunitinib y la aparición de mucositis. Entre los siete y nueve meses comenzó la aparición de hueso expuesto.

Agrillo y cols.,¹⁸ expone dos casos clínicos en los que estaban bajo tratamiento con sunitinib y con bifosfonatos, como ácido zoledrónico. En estos dos casos ambos pacientes fallecen por problemas oncológicos.

Tabla 5. ONM en pacientes tratados con sunitinib y bifosfonatos

Autores	Año	Pacientes	Medicación	Localización y causa de ONM	Tratamiento y progresión
ONM en pacientes tratados con Sunitinib					
Fleissig y cols ¹⁷	2012	1	Ibandronato 150mg + Denosumab (no refiere mg) Ambos desde hace un año.	A nivel del 26 por colocación de implante. La paciente no comunica que estaba en tratamiento con denosumab	Amoxicilina 875mg durante 1 semana La ONM prosiguió debido a que no se suspendió el denosumab Se extrajo el implante y se procedió al cierre de la herida.
ONM en pacientes tratados con Sunitinib y bifosfonatos					
Hoefert y cols ⁴	2010	3	Sunitinib 50mg diarios 4 semanas y suspenderlo en las 2 siguientes (casos 1,2 y 3)	Caso 1: Zona de 34,35 y 36 por cirugía de implantes hace 2 años. Caso 2: Zona de 34,35 y 36 por cirugía endodóntica a nivel del 36.	Caso 1: amoxicilina y se suspendió denosumab cuatro meses antes de la cirugía. Se consiguió el cierre tras cuatro meses de la cirugía. Caso 2: penicilina y se suspende el uso de bevacizumab y denosumab 30 días antes de la cirugía. Se consiguió el cierre de la herida.
Agrillo y cols ¹⁸	2012	2	Sunitinib 50mg durante 4 semanas Ácido zoledrónico intravenoso 4mg cada 4 semanas (casos 1 y 2)	Caso 1: Maxilar derecho Caso 2: Zona mandibular izquierda	Caso 1: Paciente falleció por problemas oncológicos. Caso 2: Se recetó penicilina y enjuagues antibacterianos. Falleció por problemas oncológicos.

ADALIMUMAB

ONM asociada a Adalimumab (Tabla 6)

Sólo se ha escrito un artículo en relación al adalimumab y la ONM y fue descrito por Cassoni y cols.¹⁹.

Este medicamento se une al factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), que es el encargado de mejorar la producción tanto de osteoclastos como de osteoblastos, inhibiendo así su función¹⁹.

En el caso que se describió en este artículo tras la colocación de los dos implantes en el 47 y 36 y con la aparición de ONM, se administró un tratamiento basado en amoxicilina y ácido clavulánico 2gr, dos veces al día, junto con antiinflamatorios. Así se consiguió, pasado un tiempo, unos

resultados positivos consiguiendo el cierre de la herida¹⁹.

ONM asociada a Adalimumab y bifosfonatos (Tabla 6)

Priedl et al.²⁰ exponen un caso clínico de una paciente, diagnosticada de enfermedad de Crohn, a la que se le administra como tratamiento ácido zoledrónico 4 mg durante 1 año, para posteriormente añadir al tratamiento adalimumab 40 mg durante 3 años. Durante este tratamiento se le extrajo la pieza 47 y 46 y tras ello desarrolló ONM.

Una vez aparece el hueso expuesto se comienza con el siguiente tratamiento para resolver la ONM: ampicilina 3 gr y metronidazol 1,5 gr al día durante 8 días junto con enjuagues bucales antisépticos como hexetidine o 2-etilhexal tres veces al día.

Tabla 6. ONM en pacientes tratados con Adalimumab y BIFOSFONATOS

Autores	Año	Pacientes	Medicación	Localización y causa de ONM	Tratamiento y progresión
ONM en pacientes tratados con Adalimumab					
Cassoni y cols ¹⁹	2016	1	Adalimumab (1 inyección cada 2 semanas)	Zona del 47 y 36 tras la colocación de dos implantes	Amoxicilina 1 g + ácido clavulánico 2 veces al día.
ONM en pacientes tratados con Adalimumab y bifosfonatos					
Preidl y cols ²⁰	2014	1	Adalimumab 40 mg + Ácido zoledrónico 4mg	Región mandibular derecha. Extracción del 47 y 46	Ampicilina 3gr + Metronidazol 1,5 gr durante 8 días + enjuagues bucales antisépticos (Hexetidine o 2-etilhexil)

Tabla 7. ONM en pacientes tratados con IPIlUMAB e ImanitIB

Autores	Año	Pacientes	Medicación	Localización y causa de ONM	Tratamiento y progresión
ONM en pacientes tratados con Ipilumab					
Owosho y cols ²¹	2015	1	Ipilumab 3mg/kg vía IV C/ 3 semanas en 4 dosis	Hueso necrótico en lingual del 47	Augmentine 850 mg y clorhexidina. Curación a los 2 meses.
ONM en pacientes tratados con Imanitib					
Viviano y cols ²²	2017	1	Imatinib 400 mg (3 meses) Imatinib 600 mg (6 meses) Imatinib (800 mg al día)	ONM en 46 debido a exodoncia de raíz distal del 46	Amoxicilina 3g al día y ácido clavulánico 500 mg al día. No hay datos de la progresión

Con este tratamiento se consiguió el cierre completo de la herida.

IPILUMAB

ONM asociada a Ipilumab (Tabla 7)

Owosho y cols.,²¹ sugieren con su artículo que la ONM puede estar también relacionada con la administración de Ipilumab.

Ipilumab es un anticuerpo monoclonal que se une al antígeno 4 asociado a los linfocitos T (CTLA-4), aumentando así la presencia de células T. Estas células T están asociadas a la osteonecrosis, ya que provocan osteoclastogénesis a través del ligando de la osteoprotegerina que produce una pérdida ósea²¹.

Al paciente de Owosho y cols, que es el único caso en el que se ha demostrado que ipilumab puede producir ONM, se le administra una terapia antibiótica de amoxicilina/clavulánico 850 mg y clorhexidina. Tras dos meses con este tratamiento se consiguió el cierre de la herida²¹.

IMATINIB

ONM asociada a Imatinib (Tabla 7)

La dosis de Imatinib que se debe administrar al paciente depende de la edad y del tipo de enfermedad que presen-

ta, pero generalmente no debe sobrepasar los 800 mg al día²².

En la actualidad sólo se ha encontrado el caso publicado por Viviano y cols.,²² en el que se produce ONM por la toma de Imatinib. Por otro lado, sí que se han reportado más casos de pacientes que presentan ONM al haber estado en tratamiento con Imatinib y bifosfonatos a la vez²².

CONCLUSIÓN

A raíz de los estudios analizados en esta revisión de la literatura se establece que no existe suficiente evidencia científica que avale la relación entre la toma de anticuerpos monoclonales tales como: denosumab, sunitib, adalimumab, ipilumab e imatinib y ONM.

Por otro lado, sí que existe suficiente evidencia científica para establecer una relación entre la ONM y la administración de anticuerpos monoclonales siempre y cuando se administre junto con bifosfonatos. Por este motivo tampoco se puede relacionar directamente la ONM con los anticuerpos monoclonales.

Es necesario llevar a cabo nuevos estudios clínicos randomizados y aleatorizados para confirmar la hipótesis planteada.



BIBLIOGRAFÍA

1. Miyazaki T, Tokimura F, Tanaka S. A review of denosumab for the treatment of osteoporosis. *Patient Prefer Adherence* 2014; 8: 463-71.
2. Ramírez L, López-Pintor RM, Casañas E, Arriba L, Hernández G. New non-bisphosphonate drugs osteonecrosis of the jaws. *Oral Health Prev Dent* 2015; 13 (5): 385-93.
3. Marx RE. that produce Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. *J Oral Maxillofac Surg* 2003; 61 (9): 1115-117.
4. Hoefert S, Eufinger H. Sunitinib may raise the risk of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: presentation of three cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2010; 110 (4): 463-9.
5. Lescaille G, Coudert AE, Baaroun V, Ostertag A, Charpentier E, Javelot M, y cols. Clinical study evaluating the effect of bevacizumab on the severity of zoledronic acid-related osteonecrosis of the jaw in cancer patients. *Bone* 2014; 58 : 103-7.
6. Pilanci KN, Alco G, Ordu C, Sarsenov D, Celebi F, Erdogan Z, y cols. Is administration of trastuzumab an independent risk factor for developing osteonecrosis of the jaw among metastatic breast cancer patients under zoledronic acid treatment?. *Medicine* 2015; 94 (18): e671.
7. Sivolella S, Lumachi F, Stellini E, Favero L. Denosumab and anti-angiogenic drug-related osteonecrosis of the jaw: an uncommon but potentially severe disease. *Anticancer Res* 2013; 33 (5): 1793-8.
8. Aghaloo TL, Dry SM, Mallya S, Tetradis S. Stage 0 osteonecrosis of the jaw in a patient on denosumab. *J Oral Maxillofac Surg* 2014; 72 (4): 702-16.
9. Kim SY, Ok HG, Birkenmaier C, Kim KH. Can denosumab be a substitute, competitor, or complement to bisphosphonates. *Korean J Pain* 2017; 30 (2): 86-92.
10. Saad D, Saad P. Report of a jaw osteonecrosis possibly caused by denosumab. *European J Oral Implantol* 2017; 10 (2): 213-22.
11. Papapoulos S, Lippuner K, Roux C, Lin C, Kendler D, Lewiecki E, y cols. The effect of 8 or 5 years of denosumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis: results from the FREEDOM Extension study. *Osteoporosis Int* 2015; 26 (12): 2773-83.
12. Selvi Sabater P, Rizo Cerdá A, Titos Arcos J, Espuny Miró A. Posible osteonecrosis mandibular inducida por denosumab en el tratamiento de la osteoporosis: a propósito de un caso. *Farm Hosp* 2014; 38 (3): 248-56.
13. Maluf G, Pinho MCd, Cunha, Sandra Ribeiro de Barros da, Santos, Paulo Sérgio da Silva, Fregnani ER. Surgery combined with LPRF in denosumab osteonecrosis of the jaw: case report. *Braz Dent J* 2016; 27 (3): 353-8.
14. Diz P, López-Cedrún JL, Arenaz J, Scully C. Denosumab-related osteonecrosis of the jaw. *J Am Dent Assoc* 2012; 143 (9): 981-4.
15. Owosho AA, Blanchard A, Levi L, Kadempour A, Rosenberg H, Yom SK, y cols. Osteonecrosis of the jaw in patients treated with denosumab for metastatic tumors to the bone: A series of thirteen patients. *J Craniomaxillofac Surg* 2016; 44 (3): 265-70.
16. Neuprez A, Coste S, Rompen E, Crie-laard J, Reginster J. Osteonecrosis of the jaw in a male osteoporotic patient treated with denosumab. *Osteoporosis Int* 2014; 25 (1): 393-5.
17. Fleissig Y, Regev E, Lehman H. Sunitinib related osteonecrosis of jaw: a case report. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2012; 113 (3): e1-e3.
18. Agrillo A, Nastro Siniscalchi E, Facchini A, Filiaci F, Ungari C. Osteonecrosis of the jaws in patients assuming bisphosphonates and sunitinib: two case reports. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2012; 16 (7): 952-7.
19. Cassoni A, Romeo U, Terenzi V, Della Monaca M, Rajabtorik Zadeh O, Raponi I, y cols. Adalimumab: another medication related to osteonecrosis of the jaws? *Case Rep Dent* 2016; 2856926. doi: 10.1155/2016/2856926
20. Preidl RH, Ebker T, Raithel M, Wehrhan F, Neukam FW, Stockmann P. Osteonecrosis of the jaw in a Crohn's disease patient following a course of Bisphosphonate and Adalimumab therapy: a case report. *BMC Gastroenterology* 2014; 14 (1): 6.
21. Owosho AA, Scordo M, Yom SK, Randazzo J, Chapman PB, Huryn JM, y cols. Osteonecrosis of the jaw a new complication related to Ipilimumab. *Oral Oncol* 2015 ; 51 (12): e100-1.
22. Viviano M, Rossi M, Cocca S. A rare case of osteonecrosis of the jaw related to imatinib. *J Korean Assoc Oral Maxillofac Surg* 2017; 43 (2): 120-4.