



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO**



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

**OSTEONECROSIS EN MAXILAR Y MANDÍBULA POR
USO DE BIFOSFONATOS.**

T E S I N A

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

C I R U J A N O D E N T I S T A

P R E S E N T A:

JORGE MANUEL PÉREZ LEDESMA

TUTORA: Esp. AGUEDA MARISOL ARELLANO FLORES

ASESORA: Mtra. ROCÍO GLORIA FERNÁNDEZ LÓPEZ

MÉXICO, Cd. Mx.

2017



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Primero quiero agradecer a Dios por poner en mi camino todos los medios necesarios para poder estar a donde ahora me encuentro, encantado estoy de todas las vivencias que me ha dado y la dicha de compartir mis días a lado de personas que después de todo me dejan una enseñanza de vida, mi familia, mis amigos, cada persona, cada maestro que ha estado en mi camino y que comparte su conocimiento y que ha sido como un peldaño para que cada día enriquezca más mi conocimiento.

Gracias Dios porque nada ha sido como he querido pero si como siempre soñé.

Esfuézate y sé valiente.

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN.....	7
OBJETIVO.....	7
1. Células	
1.1 Células óseas.....	8
1.2 Células osteogénicas.....	8
1.3 Osteoblasto.....	8
1.4 Osteona.....	9
1.5 Osteocito.....	9
1.6 Osteoclasto.....	9
1.7 Mecanismo de calcificación.....	10
1.8 Hormonas que intervienen en el recambio óseo.....	10
1.8.1 Paratiroidea.....	10
1.8.2 Calcitonina.....	11
1.8.3 Vitamina D.....	11
1.9 Genes activos en el recambio óseo.....	12
1.10 Osteoprotegerina.....	12
1.11 Rank.....	12
2. Bifosfonato.....	14
2.1 Definición.....	14
2.2 Mecanismo de acción.....	15
2.3 Usos terapéuticos interdisciplinarios.....	18
2.3.1 uso terapéutico interdisciplinario a nivel odontológico.....	20
2.4 Relación de osteonecrosis en mandíbula y maxila por uso de bifosfonatos.....	21
3. Factores de riesgo.....	24
3.1 Edad.....	24
3.2 Sexo.....	24

3.3 Raza.....	25
3.4 Hábitos.....	25
3.5 Enfermedades sistémicas óseas.....	25
3.6 Tratamiento con corticoesteroides.....	26
3.7 tratamiento con anti-angiogénicos.....	26
3.8 Vía de administración.....	26
4. Diagnóstico.....	27
4.1 Historia clínica	27
4.2 Diagnóstico clínico.....	27
4.3 Estudios de diagnóstico en pacientes con uso de bifosfonatos.....	28
4.3.1 Radiografía panorámica.....	28
4.3.2 Histomorfometría.....	28
4.3.3 Tomografía computarizada.....	29
4.3.4 Gamagrafía.....	30
4.3.5 Cone-Beam.....	31
5. Estadios de la enfermedad.....	31
5.1 Estadio 0	32
5.2 Estadio 1 ^a	32
5.3 Estadio 1 ^b	33
5.4 Estadio 2 ^a	33
5.5 Estadio 2 ^b	34
5.6 Estadio 3 ^a	34
5.7 Estadio 3 ^b	35
6. Tratamiento.....	36

6.1 Posibles terapéuticas en pacientes tratados con bifosfonatos.....	36
6.2 Medidas de prevención en pacientes con uso de bifosfonatos en el consultorio dental.....	37
7. Criterios y recomendaciones.....	39
8. Caso clínico.....	48
CONCLUSIONES.....	54
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	55

INTRODUCCIÓN

A continuación en la presente revisión bibliográfica se abordará el tema del uso de Bifosfonatos, de tal manera, que se da el enfoque para que el odontólogo de práctica general sea capaz de identificar las manifestaciones clínicas que presentan los pacientes con osteonecrosis en maxila y mandíbula relacionado al consumo de Bifosfonatos y la manera en que se debe manejar al paciente, en las etapas pre, trans y post tratamiento con Bifosfonatos.

Además de informar los métodos diagnósticos que se pueden obtener como auxiliares al diagnóstico certero de la osteonecrosis por uso de Bifosfonatos.

OBJETIVO

Esta revisión bibliográfica tiene como objetivo el informar sobre el uso de los Bifosfonatos y el mecanismo de acción de los mismos.

Informar sobre las posibles complicaciones en cuanto al manejo de un paciente que está en tratamiento con Bifosfonatos y el efecto de dichos medicamentos en conjunto con las diferentes disciplinas médicas, por lo tanto en esta revisión bibliográfica se informa sobre el conocimiento que se debe tener y tomar en cuenta las limitantes y precauciones al momento de recibir un paciente con estas características.

Se hace referencia sobre los posibles tratamientos conservadores para poder preservar un estado de salud más favorable para estos pacientes.

Se muestra un caso clínico, en el cual se observa el manejo inicial del paciente, la exploración y el análisis para establecer un tratamiento adecuado, conforme al estadio de la enfermedad.

1. CÉLULAS

1.1 Células óseas

Las células que intervienen en el recambio óseo deben permanecer en equilibrio; los procesos de reabsorción y aposición deben ser consecutivos, de tal manera, que el estrés en el cual está sometido el hueso es la estimulación constante para que se lleve a cabo dicho proceso. Una vez que este equilibrio se ve afectado, descompensado, ocurren las diferentes enfermedades a nivel óseo.

Las células que intervienen en el recambio óseo principalmente son los osteoblastos, osteoclastos, osteocitos y se ven mediados por los diferentes sistemas de señalización que están dirigidos por genes y hormonas.

1.1 Células osteogénicas

El hueso se desarrolla a partir del mesénquima embrionario. Retiene en la vida postnatal una población de células relativamente indiferenciadas, que tienen la capacidad de dividirse mitóticamente y de especializarse estructural y funcionalmente.

Se les encuentra sobre, o cerca de, las superficies libres del hueso: en el endostio, en la capa más interna del periostio, limitando los canales haversianos y sobre las trabéculas de matriz cartilaginosa de la metáfisis de los huesos en crecimiento.⁽¹⁾

1.2 Osteoblasto

Los osteoblastos depositan hueso de manera continua, se encuentran en las superficies externas de los huesos y en las cavidades óseas; de forma que por lo menos algo de hueso nuevo se está formando siempre.⁽²⁾

Los osteoblastos dan una fuerte reacción histoquímica positiva para la fosfatasa alcalina, y la reacción del ácido peryódico-Schiff muestra vacuolas citoplasmáticas pequeñas que contienen gránulos rosados, a los que se supone precursores de la matriz ósea.⁽¹⁾

1.3 Osteona

El depósito continúa después de varias semanas y se forma hueso en forma de laminillas concéntricas de tal manera que se rellena el túnel, que había sido dejado por los osteoclastos y las vellosidades, hasta rodear los vasos sanguíneos dando como resultado los conductos de Havers.⁽²⁾

Cada nueva área de hueso depositado se llama osteona.⁽²⁾

1.4 Osteocito

De esta forma, las células óseas no están aisladas en sus lagunas, sino que parecen estar en comunicación unas con otras y, en último término con las situadas más superficialmente, a través de una serie de uniones de baja resistencia eléctrica, que permiten el flujo de iones.⁽¹⁾

1.5 Osteoclasto

Son células fagocitarias, grandes, multinucleadas (con hasta 50 núcleos), derivadas de monocitos o células análogas a monocitos que se forman en la médula ósea.⁽³⁾

Los osteoclastos emiten proyecciones análogas a vellosidades hacia el hueso (borde fruncido). Las vellosidades secretan dos tipos de sustancias: 1) enzimas proteolíticas, liberadas de los lisosomas de los osteoclastos, y 2) varios ácidos, como el ácido cítrico y el ácido láctico, liberados por las mitocondrias y las vesículas secretoras.⁽³⁾

Los factores anteriormente mencionados influyen en el recambio óseo al actuar sobre las sales óseas y sobre la matriz orgánica (los ácidos y las enzimas respectivamente).

Las masas de los osteoclastos suelen fagocitar en un periodo de tres semanas excavando.⁽²⁾

Los osteoclastos se encuentran frecuentemente en cavidades poco profundas de la superficie del hueso, llamadas launas de Howship.⁽¹⁾

1.6 Mecanismo de calcificación

El mecanismo por el cual se deposita mineral en la matriz orgánica del cartílago y del hueso ha sido objeto de mucha discusión y de numerosas hipótesis. Una de las aceptadas más ampliamente, sostiene que la iniciación de la mineralización en el hueso es análoga a la inducción bien conocida de cristalización en el seno de soluciones metastables *in vitro* al añadir un cristal-semilla o rascando la pared del recipiente: un proceso llamado *nucleación heterogénea*.⁽¹⁾

En el caso del hueso, se cree que las fibras colágenas de la matriz, <<cristalinas>> y actualmente ordenadas, actúan como catalizadores de la nucleación, para transformar el calcio y el fosfato disueltos en los líquidos tisulares en depósitos minerales sólidos.⁽¹⁾

1.8 Hormonas que intervienen en el recambio óseo.

1.8.1 Paratiroidea

La hormona paratiroidea es secretada por la glándula paratiroides.⁽²⁾

La hormona constituye un potente mecanismo para el control de las concentraciones extracelulares de calcio y fosfato porque regula la absorción intestinal, la excreción renal y el intercambio de estos iones entre el líquido extracelular y el hueso.⁽²⁾

El estímulo fisiológico para la liberación de la parathormona es una concentración baja de calcio en sangre. La parathormona actúa sobre el hueso y activa aquí los osteoclastos para la desintegración progresiva del hueso. Con ello liberan iones de calcio y de fosfato en sangre.⁽⁴⁾

Por lo tanto, es importante para el equilibrio de concentraciones de calcio en sangre debido a la regulación que lleva a cabo y lo hace extrayendo el calcio de la sangre.

1.8.2 Calcitonina

Es una hormona peptídica secretada por la glándula tiroides que tiende a reducir las concentraciones plasmáticas de calcio, en general, sus efectos se oponen a los de la hormona paratiroidea.⁽⁵⁾

Si el nivel de calcio en sangre está elevado aumenta la liberación de calcitonina de las células C de la tiroides. Se produce entonces una disminución de la osteólisis y un aumento de la inclusión de calcio en el hueso.⁽⁴⁾

La degeneración maligna de las células C tiroideas puede conducir a un aumento de la producción de calcitonina.⁽⁴⁾

1.8.3 Vitamina D

La vitamina D ejerce un potente efecto facilitador de la absorción de calcio en el tubo digestivo: también tiene importantes efectos tanto sobre el depósito como sobre la absorción de hueso.

La vitamina D se convierte en 25-hidroxicolecalciferol, que tiene lugar en el hígado, este efecto se ve limitado por el efecto inhibitor mediante la retroalimentación sobre las reacciones de conversión.

Funciona como una hormona, la cual aumenta la absorción de calcio a nivel intestinal, en esta acción interviene la proteína fijadora de calcio en las zonas epiteliales intestinales; transportan el calcio al interior del citoplasma celular, por lo cual, la velocidad de absorción del calcio es directamente proporcional a la cantidad de proteína fijadora del calcio.

La vitamina D se encuentra en relación con la concentración intracelular del calcio y el fosfato, cuando se encuentra en cantidades extremas causa la resorción de hueso para mantener el equilibrio extracelular y en cantidades pequeñas promueve la calcificación ósea.⁽²⁾

1.9 Genes activos en el recambio óseo

Las células progenitoras mesenquimatosas indiferenciadas, encaminadas por la expresión de un gen denominado Indian Hedgehog (Ihh), y después por un RUNX2, y las células osteoprogenitoras migran hacia el sitio y proliferan para transformarse en osteoblastos.⁽⁵⁾

La diferenciación y el desarrollo de osteoblastos a partir de células osteoprogenitoras dependen de factores de crecimiento osteoinductores u osteoconductores, como son las proteínas morfogenéticas del hueso (BMP) y otros factores de crecimiento con el factor de crecimiento del tipo de la insulina (IGF), el factor derivado de plaquetas (PDGF) y el factor de crecimiento de fibroblastos (FGF).⁽⁵⁾

1.10 Osteoprotegerina

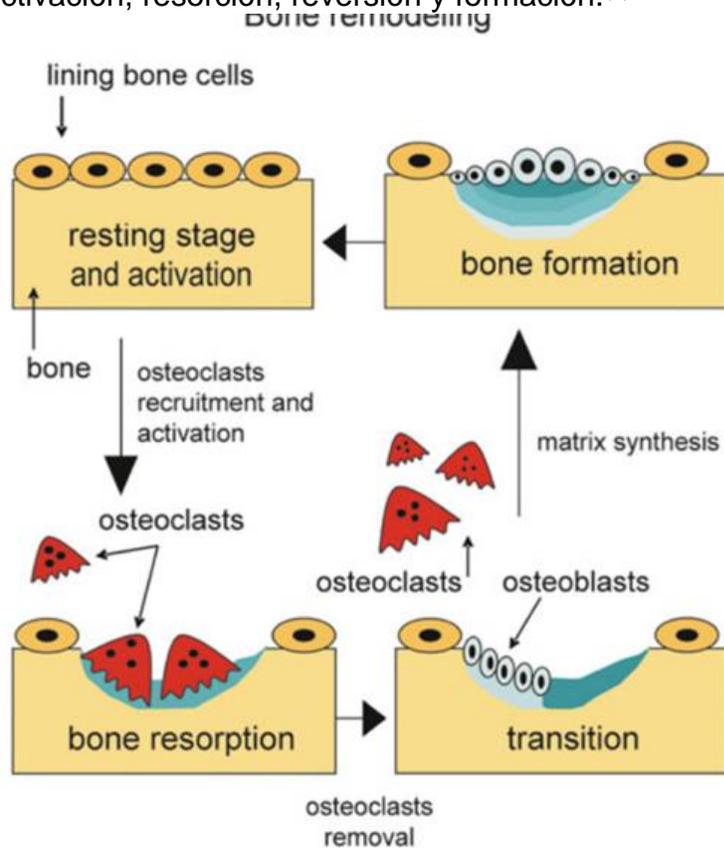
La osteoprotegerina (OPG, «protector del hueso», también conocida como factor inhibidor de la osteoclastogénesis, OCIF o TNFRSF11B) es una proteína secretada con homología con miembros de la súper familia del receptor TNF. OPG funciona como un receptor de señuelo soluble a OPGL y compite con RANK por unión a OPGL. En consecuencia, OPG es un inhibidor efectivo de la maduración de los osteoclastos y la activación de los osteoclastos *in vitro* e *in vivo*.⁽⁶⁾

1.11 Rank

El gen RANKL codifica una proteína de 316 aminoácidos con una masa molecular de 38 kd, de los cuales los dominios extracelulares se auto-asocian como un trímero. Su expresión también está modulada por varias citoquinas (IL-1, IL-6, IL-11, TNF- α), glucocorticoides y PTH. RANKL es producido por células de linaje osteoblásticas y células T activadas y promueve la formación, fusión, diferenciación, activación y supervivencia de los osteoclastos, llevando a una mayor resorción ósea y a la pérdida ósea. Con excepción de una forma secretada primaria producida por células T y algunas líneas celulares de

cáncer, RANKL existe ya sea en una forma unida a células o una variante de ectodominio truncada derivada de la división enzimática de la forma celular por una enzima convertidora de TNF- α como la proteasa (TACE). RANKL estimula su receptor específico RANK, que se expresa por un número restringido de tipos de células, incluyendo progenitor y osteoclastos maduros, células T activadas y células dendríticas derivadas de mieloides (DCs).⁽⁷⁾

el esqueleto tiene la habilidad de renovarse continuamente durante el proceso de remodelación ósea, que es producto principal de la producción de dos tipos de células: osteoclastos y osteoblastos. Este proceso se divide en cuatro fases: activación, resorción, reversión y formación.⁽⁸⁾



Saveiro F. Bisphosphonates and Osteonecrosis os the Jaw: A Multidisciplinary Approach. Italia. Editorial Springer. 2012. 51 p.

2. Bifosfonato

2.1 Definición

Se considera que los Bifosfonatos reducen el recambio óseo, suprimiendo la actividad de los osteoclastos y de los osteoblastos y principalmente las áreas de hueso necrótico.⁽⁹⁾

Los bisfosfonatos (BFF) son fármacos análogos no metabolizados de los pirofosfatos endógenos, capaces de fijarse al hueso e inhibir la función de los osteoclastos reduciendo el recambio óseo y disminuyendo el remodelado activo en los lugares donde existe una reabsorción ósea excesiva.⁽¹⁰⁾

El primer BFF que se introdujo fue el etidronato con baja potencia y tendencia a producir osteomalacia. Buscando compuestos más potentes y sin efectos indeseados, se desarrollaron los de segunda (alendronato, pamidronato, ibandronato, tiludronato) y los de tercera generación (risedronato, ácido zoledrónico, minodronato). Pequeños cambios en la estructura de los BFF modifican sus propiedades fisicoquímicas, biológicas, terapéuticas y toxicológicas. La estructura de los BFF muestra dos grupos fosfatos unidos a un átomo de carbono (P-C-P), es responsable en buena parte, de su baja biodisponibilidad. Como los pirofosfatos, los BFF se unen fuertemente a la hidroxiapatita, explicando sus acciones farmacológicas en el hueso. Los radicales R1 influyen en esta afinidad, así los OH aumentan la fijación, mientras que el Cl la reduce. Ello explicaría por qué los BFF con grupos OH (alendronato, pamidronato) se fijan más que el clodronato.

Los BFF se liberan cuando el hueso donde se depositan es reabsorbido, lo que explicaría su larga vida media. Esta liberación es multifásica y en el caso del alendronato, es de 10,5 años. Esta circunstancia explicaría su acción persistente a largo plazo en el hueso.⁽¹⁰⁾

El primer grupo de BP se caracteriza químicamente por no contener un grupo N en su secuencia (clodronato, etidronato y tiludronato) y pueden ser metabolizados en el interior del osteoclasto e incorporados a análogos no hidrolizables de ATP. La acumulación de estos metabolitos frenaría la función osteoclástica y podría ocasionar la muerte celular.⁽¹¹⁾

El segundo grupo de BP sería el de aquellos que contienen un grupo nitrógeno en su cadena lateral R2 (alendronato, pamidronato, residronato); éstos no son metabolizados y son más potentes inhibidores de la resorción ósea. Su mecanismo de acción sería a través de interferir con la vía del mevalonato (fig. 2). Esta vía metabólica es la que lleva a la producción de colesterol en el organismo, produciéndose en su metabolismo intermedio dos compuestos como el farnesildifosfato y el geranildifosfato, que a su vez son necesarios para la prenilación de pequeñas moléculas GTPasas, del tipo de Ras, Rho y Rac.⁽¹²⁾

Robert marx fue el primero en demostrar en pacientes con cáncer quienes recibían Bs manifestaban tal complicación.⁽⁹⁾

2.2 Mecanismo de acción

La patogénesis de los Bifosfonatos aún no es clara, pero está ligada con la profunda inhibición de la función de los osteoclastos y la remodelación del hueso, posible efecto directo citotóxico de los Bifosfonatos a los osteocitos y las propiedades anti- angiogénesis de los mismos.⁽¹²⁾

Los bifosfonatos (BFF) constituyen en la actualidad un grupo de fármacos de la máxima utilidad en el campo de las enfermedades metabólicas óseas. En las últimas décadas se ha confirmado su utilidad en el tratamiento de la enfermedad de Paget, el mieloma, las hipercalcemias tumorales y las osteoporosis.

Se van obteniendo diferentes compuestos derivados a la par que su completo potencial terapéutico y mecanismo de acción antirresortivo está siendo

estudiado. Desde el punto de vista farmacológico, los BF son compuestos que se caracterizan por una baja absorción intestinal (1%-5% de la dosis), pero con una altamente selectiva captación y retención a nivel óseo. Se estima que aproximadamente el 80% es eliminado por el riñón y el 20% captado por el hueso. Su vida media plasmática es de sólo una hora, pero su permanencia, una vez captado por el hueso es de años.⁽¹¹⁾

La otra hipótesis etiopatogénica se basa en evidencias experimentales, según las cuales los BFF potentes también inhiben la neoangiogénesis capilar, disminuyendo la formación de capilares e inhibiendo los factores de crecimiento endoteliales, favoreciendo la necrosis avascular. Sin embargo, esta no debe ser la única causa ya que no se ha asociado a la utilización de otras drogas antiangiogénicas más potentes que los BFF.⁽¹⁰⁾

Los agentes anti-resorción es totalmente por el anticuerpo antagónico de RANKL que enlaza la matriz ósea, como contrario a los Bifosfonatos, esta acción de remodelación ósea es reversible dentro de 6 meses de cese.⁽⁹⁾

El BP una vez captado por pinocitosis y/o fagocitosis se localiza fundamentalmente en vacuolas intracelulares así como en otros compartimentos del citoplasma, en las mitocondrias y en el núcleo. Esta internalización de los BF va a ser responsable de los efectos sobre el reclutamiento, la diferenciación y la capacidad resorptiva de los osteoclastos.⁽¹¹⁾

Otra teoría fundamenta el involucramiento de la disminución del aporte sanguíneo en el hueso, disminuyendo el factor del crecimiento vascular endotelial, causando defectos de angiogénesis.

Además, otra hipótesis considera que los Bifosfonatos pueden tener una acción tóxica de manera directa en la mucosa oral. Dos estudios recientes, uno *in vivo* y otro *in vitro*, demostró que la mucosa, estimulado posiblemente por relación con los Bifosfonatos liberados al hueso, puede causar osteonecrosis en mandíbula relacionada a los Bifosfonatos, producción de

interleucinas 6 (IL-6), ésta en cambio estimula la actividad de los osteoclastos, evidenciado por el porcentaje de incremento del factor activador Kappa-B ligando/osteoprogenitora (RANK/OPG).⁽⁹⁾

Tras realizar el ajuste de la dosis media administrada con la dosis depositada en el tejido óseo, pudimos constatar que las formulaciones orales tienen un depósito menor y el pamidronato es el fármaco que más miligramos deposita en el hueso.⁽¹³⁾

El análisis de la relación entre estructura y potencia antirresortiva ha permitido establecer que la capacidad de los BP para inhibir la resorción ósea depende fundamentalmente de dos propiedades de la molécula: a) la acción de anclaje de los dos grupos fosfonados que junto con el grupo hidroxilo en posición R1 dan una mayor ligazón a la superficie ósea y b) la conformación estructural y tridimensional de la cadena lateral en R2, que influencia la capacidad para interaccionar con otras moléculas específicas y determina su actividad biológica.⁽¹¹⁾

En general los Bifosfonatos son inhibidores de los mediadores de osteoclastos en la resorción ósea. Los Bifosfonatos con contenido nitrogenado como son Aledronato y risedronato ataca la hidroxiapatita en las superficies óseas, que en torno son sometidas a la resorción mediada por los osteoclastos. Los Bifosfonatos son tomados por los osteoclastos durante la inhibición de la resorción ósea por la enzima fanesilpirofosfato sintasa, una enzima clave en el camino del mevalonato. Los metabolitos producidos en el camino son importantes reguladores de proteínas para la membrana celular que es requerida para la función de los osteoclastos. Anteriormente los Bifosfonatos (los que no tenían un contenido nitrogenado en su cadena lateral) como son el etidronato y clodronato son incorporados en el adenosin trifosfato (ATP) causando esto para ser resistentes a la hidrólisis. La acumulación del metabolito de contenido de adenina no hidrolizable conduce eventualmente a la muerte celular de los osteoclastos.

Los efectos de los Bifosfonatos en la reabsorción ósea puede no ser debido a la acción de los osteoclastos directamente, si hay algunas pruebas de que ellos estimulan la proliferación de células precursoras de los osteoblastos y la producción de osteoprotegerina por los osteoblastos (una proteína anti-resortiva), sin embargo, los mecanismos que implican a los osteoblastos no es bien entendida.⁽¹⁴⁾

2.3 Usos terapéuticos interdisciplinarios

El potencial severo de riesgo es identificado con relación al desarrollo de Osteonecrosis relacionado con el uso de Bifosfonatos en mandíbula. Esto incluye el hábito del tabaco, medicación con corticoesteroides, género, vía de administración (intravenosa y oral), duración de administración, tratamientos para pacientes con enfermedades (osteoporosis, metástasis de cáncer en seno, cáncer en próstata, mieloma múltiple), eventos que los precipitan (extracción dental).⁽¹²⁾

Actualmente las principales indicaciones de los BFF son:

1.- En la osteoporosis postmenopáusica y la inducida por corticosteroides. En estos procesos el BFF más utilizado ha sido el alendronato, que evita la aparición de fracturas patológicas.

2.- En la enfermedad de Paget, para mejorar la morfología ósea y disminuir el dolor.

3.- En la hipercalcemia asociada a malignidad, tratando de corregir la hipercalcemia, reducir el dolor, prevenir el desarrollo de lesiones osteolíticas y fracturas.

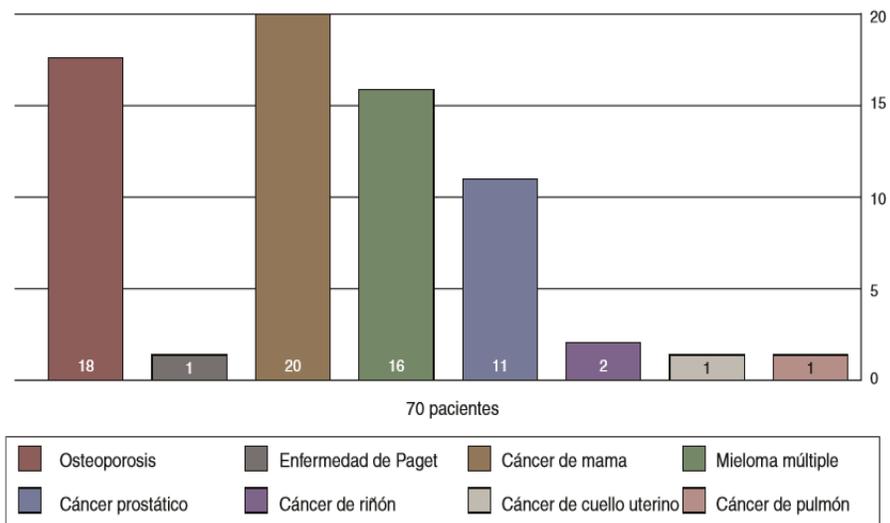
4.- En metástasis óseas del cáncer de mama y de próstata, para aliviar el dolor, evitar las fracturas y la hipercalcemia.

5.- En el mieloma múltiple, para reducir la patología ósea asociada como los colapsos vertebrales y las fracturas, y también del dolor óseo.

A plazo largo en el uso de corticoesteroides puede producirse osteoporosis por la inhibición del crecimiento de fibroblastos, la síntesis de colágeno y el aumento de la degradación de colágena puede finalmente conducir a una sanación de hueso de manera prolongada.⁽¹²⁾

Lo más nuevo es el contenido nitrogenado de los Bs como en el ácido zoledrónico puede tener efecto directo en tumores por vía de las propiedades anti-angiogénicas por inducción de apoptosis celular y por bloqueo de la invasión del tumor.⁽¹⁾

En pacientes con cáncer se administraron para evitar la metástasis en hueso.⁽¹⁵⁾



Enfermedades de base de los pacientes de la serie. El cáncer de mama fue la principal indicación para el tratamiento con aminobisfosfonatos.

Pelaz A., Junquera L., Gallego L., García L., García Martínez L., Cutilli T. Olay S. Epidemiología, farmacología y caracterización clínica de la osteonecrosis de los maxilares. Un estudio retrospectivo de 70 casos. Acta Otorrinolaringológica Española. 2015; 66 (3):5 p.

2.3.1 Uso terapéutico interdisciplinario a nivel odontológico

Implantes

Esto es una evidencia que los bifosfonatos pueden tener un efecto positivo en la oseointegración de implantes dentales cuando son usados como una capa superficial, específicamente potencializando una pronta fijación de los implantes. Tras la justificación del uso de bifosfonatos en la colocación de implantes es para prevenir la resorción de hueso en el sitio de osteotomía. Las modificaciones en la textura superficial del implante (por ejemplo el arenado y grabado ácido) y la composición química (por ejemplo, la capa superficial), por aspersion de plasma o técnicas electroquímicas, han sido estudiadas como métodos potenciales para apoyo a la formación de hueso alrededor del implante.⁽¹⁴⁾

Enfermedad periodontal

Recientemente las hipótesis han sido desarrolladas para combinar bifosfonatos con plaquetas ricas en fibrina (PRF), para crear un enfoque de sinergia en el manejo de la enfermedad crónica.

Alendronato de Sodio ALN ha sido trillado como una terapia conjunta sistémica en la prevención de la pérdida ósea en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad periodontal.

Además la aplicación de estas técnicas han sido trilladas en los más recientes estudios combinando PRF con 1% de Alendronato de sodio en gel (1:1) para el tratamiento de los defectos óseos en la periodontitis crónica. la prueba controlada aleatorizada demuestra resultados prometedores en nueve meses con mayor reducción significativa en reducción de profundidad lejana y aumento en la unión a nivel clínico y defectos de profundidad reducida comparada con el grupo control recibiendo solamente terapia quirúrgica

periodontal convencional y el otro grupo recibiendo terapia quirúrgica periodontal y PRF.⁽¹⁴⁾

Ortodoncia

Dentro de la ortodoncia, los beneficios potenciales de los bifosfonatos han sido considerados en el contexto de resorción radicular y mantenimiento del anclaje. La resorción radicular es común pero un efecto colateral indeseable del tratamiento ortodóntico, en un pequeño número de animales estudiados se demostró un papel potencial de prevención por bifosfonatos.⁽¹⁴⁾

2.4 Relación de osteonecrosis en mandíbula y maxila por uso de bifosfonatos

Los signos y síntomas pueden ocurrir antes del desarrollo clínicamente detectable de osteonecrosis que incluye dolor, movilidad dental, hinchazón en la mucosa, eritema y ulceración. Estos síntomas pueden ocurrir espontáneamente o, más comúnmente, en el sitio de cirugía dental previa, que continuamente es el proceso con mayor riesgo.

Las fístulas intraorales o extraorales pueden desarrollarse cuando el hueso mandibular es secundariamente infectado. Algunos pacientes también pueden presentar afectaciones en el área del paquete neurovascular seguido de una compresión por inflamación del tejido alrededor del hueso.⁽¹⁶⁾

Los BFF se concentrarían en gran cantidad en los huesos maxilares, ya que tienen un mayor aporte sanguíneo que otros huesos y un intercambio óseo más rápido, relacionados con su gran actividad y con la presencia de los dientes. Esta circunstancia unida a la aparición frecuente de patologías dentales, tratamientos odontológicos y la fina mucosa que recubre el hueso maxilar, explicarían por qué esta condición osteonecrótica se manifiesta especialmente en estos huesos.⁽¹⁰⁾

Los signos característicos de la osteonecrosis en mandíbula por el uso de los bifosfonatos son tres:

- Tratamiento previo o actual con bifosfonatos.
- Exposición ósea en la región maxilofacial persistente por más de 8 semanas.
- Sin historial de radioterapia.⁽¹⁷⁾

Se puede agregar que dentro de las características de osteonecrosis en mandíbula por uso de bifosfonatos es la presencia de hueso necrótico expuesto y la cicatrización defectuosa de las heridas en la cavidad oral.

La osteonecrosis es relacionada al tipo de bifosfonato administrado y de la dosis, no de la severidad y del lineamiento de la enfermedad.⁽¹⁸⁾

La exposición ósea fue la manifestación clínica de más frecuente presentación (88.6%), pero conviene enfatizar que hasta en 8 pacientes (11.4% del total) se pudo confirmar el diagnóstico de osteonecrosis sin evidenciar macroscópicamente la existencia de hueso expuesto. La presencia de dolor y signos de infección con sangrado y halitosis se reconoció en el 48.6% de los enfermos, de los cuales 21 terminarían generando fístulas cutáneas o mucosas crónicas.

Topográficamente, el cuarto cuadrante fue la región anatómica dónde se recogió el mayor número de casos (20 casos), uno más que los registrados en el tercer cuadrante. Además, el 67% de las osteonecrosis afectaban a los sectores posteriores de los maxilares (por distal de la región premolar).⁽¹³⁾

El hábito tabáquico estaba presente en el 45.7% de los enfermos y el tratamiento con corticoides en 72%, predominando en relación con estos últimos la administración intravenosa y los de acción intermedia o prolongada. Hasta el 55.7% de los enfermos eran consumidores de ansiolíticos/antidepresivos.

Para determinar la potencia relativa (PR) de los bifosfonatos se comparó su capacidad de inhibición de los osteoclastos con la del bifosfonato de menos potencia, el etidronato (PR=1).⁽¹³⁾

En cuanto a la acción y la predisposición que tienen los bifosfonatos por el hueso maxilar y mandibular se debe a la alta vascularidad que éste presenta, por lo tanto, se ve influido además por la vía de administración que presenta el bifosfonato. Además de la concentración; la presencia de osteonecrosis en maxilar y mandíbula es debido a que están sometidos a cargas de manera constante debido a las fuerzas de masticación que se presentan de manera frecuente. Entonces la falta de vascularidad y el constante recambio óseo tienen como consecuencia la necrosis del mismo, lo que potencializa el riesgo del uso de estos medicamentos, además de los ya mencionados, es la irritabilidad que los bifosfonatos ejercen sobre los tejidos blandos y las posibles exostosis óseas que se pueden traumatizar debido a la constante fricción que tienen los tejidos que se encuentran de manera intraoral; esto hace que el tejido óseo tenga alto riesgo de infectarse ya que queda en contacto directo con los microorganismos que se encuentran de manera habitual en la cavidad oral.

La prolongación del tratamiento y la vía de administración hace que la impregnación del medicamento tarde más.

El constante dolor, la sensación incómoda y el proceso inflamatorio que se presenta en los tejidos adyacentes a la lesión, además del aumento de volumen en la región afectada son signos característicos presentes en la enfermedad.

3. Factores de riesgo

Existen diferentes factores de riesgo que condicionan el desarrollo de la osteonecrosis.

Factores relacionados al bifosfonato: vía de administración, potencia y duración de la terapia.

Factores relacionados al riesgo local: odontectomías, regularización de procesos alveolares, implantes dentales, cirugía paraendodóntica y periodontal que implique invasión al tejido óseo y exostosis óseas, presencia de bacterias gram negativas que estimulan la resorción ósea.

Patologías de base: pacientes con mieloma múltiple, cáncer de mama, cáncer de pulmón, osteopenia y osteoporosis, así como aquellos con tratamiento de corticoesteroides.

Individuos de raza caucásica, mayores de 60 años y del género femenino están en mayor riesgo.⁽¹⁹⁾

3.1 Edad

En la mayoría de los casos publicados se describen pacientes con un promedio de edad de 60 años aproximadamente teniendo como márgenes de límite de 40-80 años, esto se encuentra en relación con la susceptibilidad a enfermedades sistémicas y a la decreciente actividad de las células encargadas del recambio óseo.

3.2 Sexo

Debido a las enfermedades propiamente en el sexo femenino como es la osteoporosis y el cáncer de seno, el sexo femenino es el más afectado según las estadísticas.

Además de los pacientes de sexo masculino que son tratados con Bisfosfonatos por cáncer en próstata.

3.3 Raza

Los caucásicos son los pacientes con mayor incidencia, agrupados estos en la presencia de diferentes enfermedades.

3.4 Hábitos

Según los estudios recientes, que elaboraron una exhaustiva historia clínica se determinaron dos factores de riesgo en relación a los hábitos en donde se encontró el tabaquismo y el consumo de alcohol como factores de riesgo frecuentes dentro de los pacientes estudiados que desarrollaron osteonecrosis.

El hábito tabáquico estaba presente en el 45.7% de los enfermos y el tratamiento con corticoides en 72%, predominando en relación con estos últimos la administración intravenosa y los de acción intermedia o prolongada. Hasta el 55.7% de los enfermos eran consumidores de ansiolíticos/antidepresivos.⁽¹³⁾

3.5 Enfermedades sistémicas óseas

En la mayoría de los casos publicados se describen pacientes con problemas avanzados de neoplasias malignas, particularmente el mieloma múltiple y cáncer de seno, quienes reciben altas dosis de Bifosfonatos con contenido nitrogenado, una baja incidencia de pacientes toman Bifosfonatos orales para tratar enfermedades no neoplásicas como osteoporosis, artritis reumatoide y enfermedad de Paget.⁽²⁰⁾

3.6 Tratamiento con corticoesteroides

El papel de los glucocorticoides en el desarrollo de la osteonecrosis en mandíbula permanece incierto, pero si bien es sabido que el uso por un tiempo prolongado de esteroides sistémicos promueve la necrosis aséptica del hueso, particularmente en las cabezas femurales.⁽²⁰⁾

3.7 tratamiento con anti-angiogénicos

De acuerdo a estudios recientes, los pacientes que están bajo tratamiento con fármacos anti-angiogénicos bevacizumab por cáncer metastásico tiene un alto desarrollo de osteonecrosis en mandíbula, mientras el fármaco anti-angiogénico sunitinib ha sido vinculado con la osteonecrosis progresiva en mandíbula.⁽²⁰⁾

3.8 Vía de administración

Diversos estudios han indicado la importancia de la vía de administración que en conjunto con la potencia y la dosis, son capaces de desarrollar osteonecrosis.⁽²⁰⁾

La creciente biodisponibilidad, las altas dosis acumuladas y la alta potencia de los Bifosfonatos intravenosos explican de manera significativa la alta incidencia de osteonecrosis en mandíbula en este grupo.⁽²⁰⁾

Se clasifican en:

Bifosfonatos con vía de administración oral (aledronato, risedronato, minodronato)

Bifosfonatos con vía de administración intra venosa (pamidronato, zoledronato, aledronato).⁽¹⁾

4. Diagnóstico

4.1 Historia clínica

Debe realizarse una historia clínica minuciosa de todos los pacientes y profundizar aún más en los pacientes que están bajo algún tratamiento médico, debido a las complicaciones que estos puedan involucrar durante el manejo odontológico, con énfasis en los hábitos que los pacientes puedan tener y la administración de fármacos que lleven a cabo.

4.2 Diagnóstico clínico

Clínicamente encontramos que los pacientes con osteonecrosis en mandíbula por Bifosfonatos, incluye la exposición de hueso no vital, blanco-amarillento, rodeado por tejido inflamatorio y edematoso en la mucosa oral.

Esta situación puede ser anticipada en pacientes que describen una vaga sensación de dolor o desconfianza en el área afectada.

Los signos y síntomas de la osteonecrosis en mandíbula son los mismos que en las infecciones odontogénicas (halitosis, dolor, edema, ulceración de la mucosa y movilidad dental).

En los estadios avanzados de la enfermedad, pueden ser focos infecciosos e inflamatorios (osteomielitis supurativa), fracturas patológicas, fistulas en piel, si bien como orales, fistulas oroantrales.⁽²⁰⁾

Dentro de las referencias que se deben tener podemos basarnos en el estudio de CTx, que si bien es cierto es una prueba que se ha comprobado no ser tan efectiva por la falta de argumentación en el grupo control con respecto a la publicación según Marx. Pero sirven de guía para la valoración del recambio óseo, contando con que el recambio óseo es mayor en los maxilares debido al constante estrés que estos presentan, en comparación con los huesos largos. Los resultados por debajo de los 100pg/ml representa alto riesgo, entre 100 y

150 pg/ml riesgo moderado y por encima de 150 pg/ml riesgo mínimo de osteonecrosis mandibular.

4.3 Estudios de diagnóstico en pacientes con uso de bifosfonatos

4.3.1 Radiografía panorámica

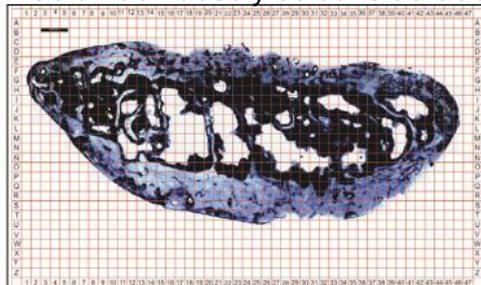
En las imágenes de la ortopantomografía se observa esclerosis difusa, erosión de corticales y la falta de sanación en las áreas de extracción que pueden ser signos tempranos de osteonecrosis en mandíbula relacionados a antiangiogénicos.⁽²¹⁾



Ruggiero S. Diagnosis and Staging of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw. J Oral and Maxillofacial Surgery Clinics of North America. 2015; 27(4):4 p.

4.3.2 Histomorfometría

La histomorfometría se usa para medir la formación de hueso y es considerado el estándar de oro.⁽¹⁸⁾

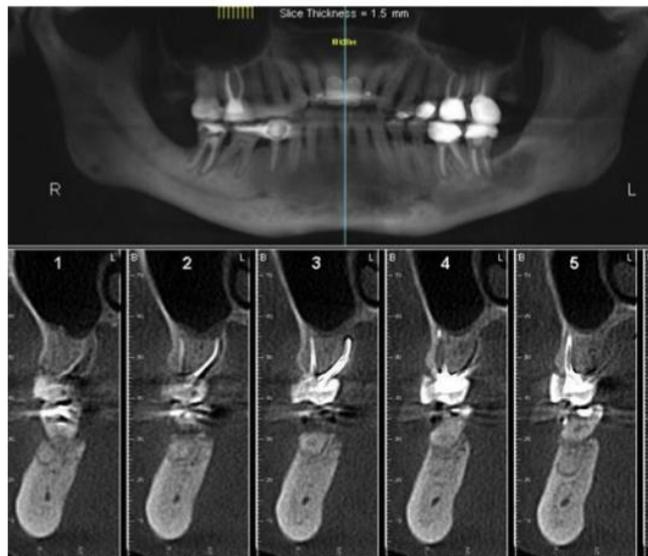


<https://retalesdeciencia.files.wordpress.com/2014/03/pfc-final-definitiva-mncn.pdf>. 17 p.

4.3.3 Tomografía computarizada

La microCT provee una rápida y no destructiva técnica para las características y medir las propiedades y dimensiones del hueso de manera tridimensional.⁽¹⁹⁾

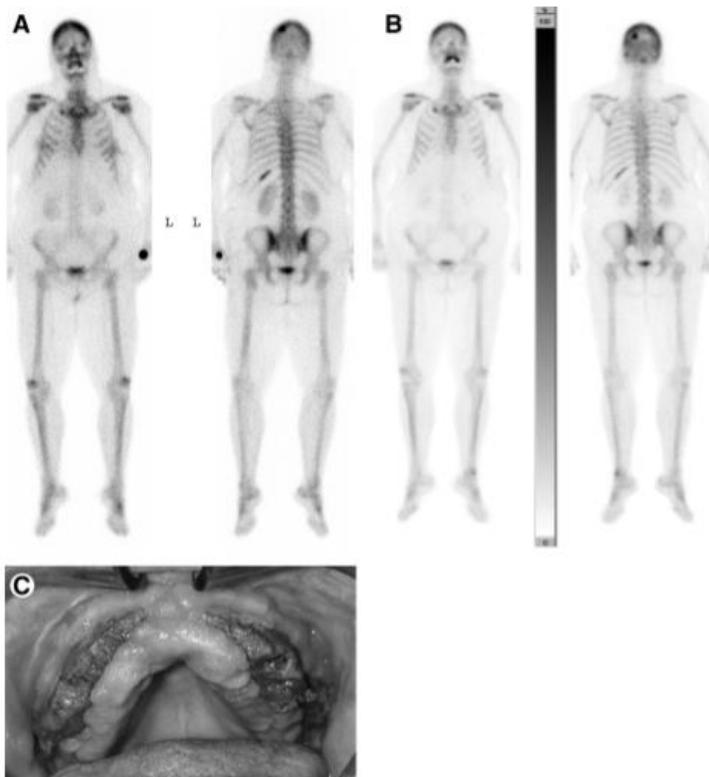
Los estudios imagenológicos, usualmente obtenidos después del inicio de síntomas clínicos demostraron participación en los maxilares afectados extendidos más allá de la evidencia clínica. La tomografía computarizada (TC), incluye hallazgos de esclerosis con hueso jaspeado, cambios osteolíticos, persistencia de la lámina dura después de la extracción, secuestros óseos y estrechamiento de los espacios medulares. Esto incrementa también el interés del papel de la gammagrafía ósea, usada rutinariamente en el diagnóstico y manejo de cáncer metastásico, dado esto sensibilidad en la detección de condiciones inflamatorias y por lo tanto, potencial de identificación de BRONJ en un estadio temprano.⁽²²⁾



Ruggiero S. Diagnosis and Staging of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw. J Oral and Maxillofacial Surgery Clinics of North America. 2015; 27(4):4 p.

4.3.4 Gamagrafía

Todo el cuerpo en la gammagrafía planar ósea en posiciones anterior y posterior, es realizada una inyección tres horas antes de 666 a 1036 MBq (18-28 mCi) de technetium Tc 99m metileno o hidroxymetileno bifosfonato para uso solamente en la cámara gamma de la cabeza con alta resolución y colimador de objetivo general. Un total de 35 pacientes tenían sustancia radioactiva planar Tc 99 metileno bifosfonato o HDP de gammagrafía ósea antes del diagnóstico de osteonecrosis en mandíbula relacionado con los bifosfonatos. Entre esos, 34 tenían cáncer metastásico y uno tenía mieloma múltiple (la gammagrafía ósea no es usada rutinariamente en el manejo clínico rutinario del mieloma múltiple).⁽²²⁾

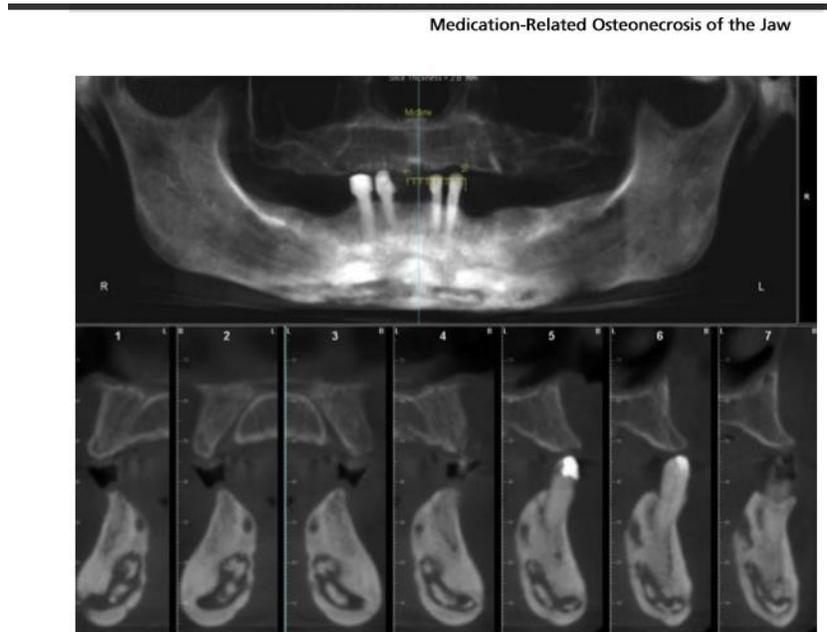


O'Ryan F., Kboury S., Liao W., Han M., Hui R., Baer D., Martin D., Liberty D., Lo J. intravenous Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw: Bone Scintigraphy as an Early Indicator. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2009; 67 (7):1371

4.3.5 Cone-Beam

CBTCs (tomografía computarizada cone beam), es preferida en contraste para CTs (tomografía computarizada) debido a su alta resolución espacial.²³

La Tomografía Computarizada Cone beam (CBTC) ha sido un procedimiento importante en odontología, esto debido a su baja dosis de radiación comparada con la tomografía computarizada convencional (CT). Los estudios han demostrado que la CBCT exhibe alta sensibilidad en la medición de la distribución mineral y la detección de engrosamiento del periostio y alteraciones BD.⁽²³⁾



Ruggiero S. Diagnosis and Staging of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw. *J Oral and Maxillofacial Surgery Clinics of North America*. 2015; 27(4):4 p.

5. Estadios de la enfermedad

El Grupo de Trabajo Internacional de Osteonecrosis en Mandíbula (en adelante, este grupo de tareas o equipo de tareas) define la osteonecrosis en mandíbula como: (1) exposición de hueso en la región maxilofacial que no sana en 8 semanas después de la identificación por un proveedor de salud;

(2) exposición a agentes anti-resorción; y (3) sin historial de terapia de radiación en la región craneofacial. Los datos prontos sugieren los agentes anti- angiogénesis pueden contribuir al desarrollo de osteonecrosis en mandíbula en el absceso concomitante en terapia de Bifosfonatos.⁽²⁴⁾

La propuesta de la AAOMS tal describe la proposición de tres estadios:

BRONJ focal

BRONJ difusión

BRONJ complicación.⁽⁹⁾

Marx propone los estadios conforme a la exposición clínica de la osteonecrosis:

5.1 Estadio 0

Condición subclínica, caracterizadas microscópicamente por hipocelularidad inicial y apoptosis de los osteoclastos, reducción de los osteoblastos endostales y reducción de la síntesis de tejido osteoide.

5.2 Estadio 1^a

Indoloro y exposición de hueso menor a 1 centímetro.



Stage 1a: exposed bone area <1 cm

5.3 Estadio 1b

Indoloro y exposición de hueso mayor a 1 centímetro.



Stage 1b: exposed bone area >1 cm

5.4 Estadio 2ª

Sólo un área expuesta menor a dos centímetros asociada con dolor y/o signos clínicos de infección.



Stage 2a: exposed bone area <2 cm

5.5 Estadio 2b

Sólo un área expuesta mayor a dos centímetros asociada con dolor y/o signos clínicos de infección.



Stage 2b: bone exposure area >2 cm

5.6 Estadio 3ª

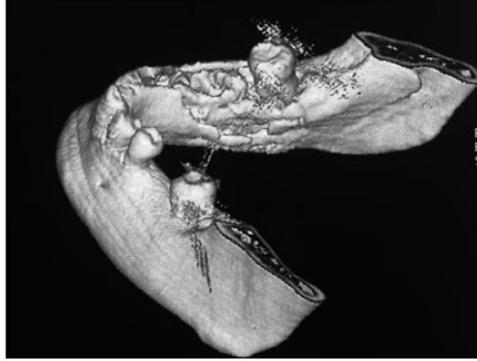
Múltiples áreas de exposición ósea con signos clínicos de osteólisis, fístulas orales y cutáneas o fracturas patológicas.



Stage 3a: multiple areas of bone exposure without significant osteolysis, oral cutaneous fistulas, or pathological fractures

5.7 estadio 3b

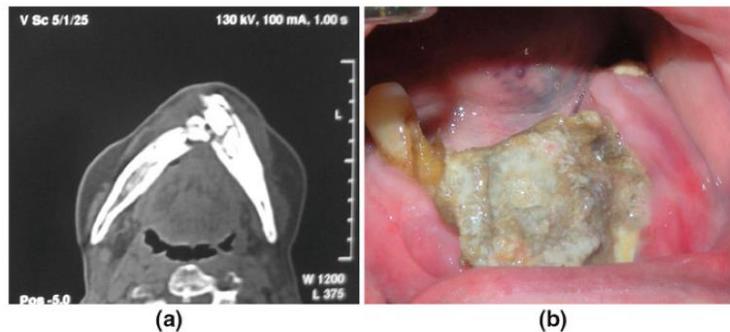
Área de exposición ósea mayor a 3 centímetros, o con signos clínicos de osteólisis o fístulas orales y cutáneas o fracturas patológicas.⁽²⁰⁾



Stage 3b: bone exposure >3 cm, associated with significant osteolysis



Stage 3b: bone exposure and oral cutaneous fistulas



a Pathological fractures associated, **b** with stage 3b bone exposure

Saveiro F. Bisphosphonates and Osteonecrosis of the Jaw: A Multidisciplinary Approach. Italia. Editorial Springer.80-82 p.

6. Tratamiento

6.1 Posibles terapéuticas en pacientes tratados con bifosfonatos.

La AAOMS los divide en estadios:

Estadio 0 sin evidencia clínica de osteonecrosis, además sin hallazgos específicos ni síntomas.

Estadio 1 exposición de y hueso necrótico, asintomático sin evidencia de infección

El tratamiento para estos incluye analgésicos antibióticos enjuagues orales pero no tratamientos quirúrgicos.

Estadio 2 antibióticos orales con el uso de enjuagues orales control del dolor y el desbridamiento superficial para regularizar la irritación de los tejidos blandos. Los criterios de inclusión en el estadio 2 según AAOMS eran exposición de hueso y necrosis del mismo, fístulas en relación a la infección, eritema la zona, dolor y drenaje purulento.

El tratamiento para el Estadio 3 es la administración de antibióticos en conjunto con la debridación radical quirúrgica.⁽²⁵⁾

Tratamiento conservador, irrigación con solución antibacterial, un desbridamiento quirúrgico mínimo.⁽¹²⁾

Con el propósito de tener diferentes alternativas de tratamientos, hace la investigación el método más efectivo para la administración de alternativas como es el uso de “teriparatide”, que es una hormona sintética.⁽²⁶⁾

La teriparatiroide en dosis bajas hace que se estimulen los osteoblastos para la formación de hueso.⁽²⁶⁾

Se ha demostrado que con la administración de la teriparatide incrementa la masa ósea, y el diámetro en la microestructura del hueso.⁽¹⁸⁾

La teriparotide ha sido aprobada recientemente para el manejo de la osteoporosis y ha demostrado la aceleración en la sanidad de la columna vertebral y la fractura de los huesos largos, activa la formación de hueso y modula la remodelación.⁽²⁶⁾

Algunas alternativas que se tienen en cuenta son las terapias conservadoras como los enjuagues con sustancias desinfectantes como la clorhexidina al 0.12, el bajo nivel de láser terapia, oxígeno hiperbárico, ozono terapia.⁽⁹⁾

Todos los pacientes con exposición ósea fueron prescritos con gluconato de clorhexidina enjuagues y antibióticos orales (penicilina, clindamicina, metronidazol, ciprofloxacino y moxifloxacino), cuando los signos de infección estaban presentes. Nueve pacientes continuaron con infecciones mandibulares recibieron antibióticos intravenosos vía periférica con catéter central, aunque 4 no respondieron y requirieron hemi-mandibulectomía con práctica de reconstrucción con placas de titanio. Cinco pacientes, todos quienes fueron diagnosticados con osteonecrosis mandibular entre el 2001 y 2004 experimentaron tratamiento con oxígeno hiperbárico en conjunto con la debridación, secuestrectomía o resección.⁽²²⁾

6.2 Medidas de prevención en pacientes con uso de bifosfonatos en el consultorio dental

Tan pronto como se considere necesario administrar BFF por parte del oncólogo u otro especialista, el paciente debe ser referido a un odontólogo para realizar un examen bucal urgente, que debe consistir en una exploración clínica y radiográfica completa. El tratamiento bucal en estos pacientes está dirigido a la eliminación de todos los focos infecciosos y a la prevención de la necesidad de realizar procedimientos dentales invasivos en un futuro cercano. Por ello la terapia preventiva debe ser agresiva y debe incluir: extracciones

dentarias, cirugía periodontal, tratamientos de endodoncia en dientes con viabilidad asegurada, control de caries, restauraciones dentales y colocación de prótesis si fuera preciso. Estos pacientes no son candidatos a la colocación de implantes ya que suponen un elemento de riesgo. Se recomienda la eliminación preventiva, un mes antes de iniciar el tratamiento con BFF, de los torus mandibulares grandes o de los torus palatinos recubiertos por una fina mucosa, por el peligro de ulceraciones.⁽¹⁰⁾

El odontólogo debe examinar cuidadosamente la cavidad oral buscando la presencia de exposiciones óseas en las áreas más comúnmente afectadas, como la zona posterior y lingual de la mandíbula. Se realizará un estudio radiográfico completo buscando evidencias de osteolisis, osteosclerosis, ensanchamiento del espacio periodontal y afectación periodontal. Se debe considerar la realización de una limpieza dental cuidadosa y el uso preventivo de flúor y clorhexidina, así como la instauración de medidas de higiene bucal estrictas.

Deben realizarse precozmente todas las restauraciones precisas para tratar de conservar los dientes y evitar la aparición de focos infecciosos. Si el diente no es restaurable, la endodoncia y la amputación de la corona son preferibles a la extracción. Los tratamientos de endodoncia se deben realizar con procedimientos que impliquen un mínimo trauma sobre el periodonto marginal y apical (58). En relación con la enfermedad periodontal sólo se extraerán los dientes que presenten una movilidad grado 3 o mayor o aquellos asociados a un absceso periodontal. En estas situaciones, hay que dar un tratamiento antibiótico adecuado, según la pauta indicada anteriormente.⁽¹⁰⁾

En el 67.1% de los pacientes se pudo identificar la existencia de un factor desencadenante de la osteonecrosis. El más frecuente de todos ellos fue el antecedente de exodoncia (48.6% de los enfermos), pero también se pudo recoger una asociación nada desdeñable de osteonecrosis vinculables con tratamientos protéticos (15.7% de los enfermos), y con otro tipo de

manipulaciones dentarias como tratamientos de conductimetría (2 enfermos) o implantología (2 enfermos). En estos casos el tiempo medi transcurrido entre el agente desencadenante y el diagnóstico de la osteonecrosis fue de 5.7 meses.⁽¹³⁾

La completa sanación es definida como la usencia de infracciones en la mucosa, exposición de hueso necrótico, ausencia de todo signo de inflamación y ausencia de quejas subjetivas fueron logradas en seis pacientes.⁽²⁷⁾

7. Criterios y recomendaciones

Para la prevención de la osteonecrosis secundaria a bifosfonatos, es prioritario lograr que tenga un adecuado control y remoción de placa dentobacteriana, eliminar lesiones cariosas a través de procedimientos restauradores conservadores e identificar órganos dentarios con mal pronóstico. Se debe evaluar al paciente de forma interdisciplinaria, entre odontólogo, cirujano maxilofacial y especialista que indicó el tratamiento con bifosfonatos.⁽⁸⁾

Para los pacientes que están recibiendo tratamiento con bifosfonatos intravenosos, los artículos recomiendan para cuando comience, antes de la extracción la prescripción de antibióticos en un periodo de uno, dos o tres días antes de la extracción. Tratamiento antibiótico post-extracción es recomendado para ser continuado hasta por cinco, siete, nueve o diecisiete días después del procedimiento.⁽²⁸⁾

Tabla de terapéuticas usadas conforme al tipo de Bifosfonato y conforme al avance del tiempo e investigaciones.⁽²⁸⁾

Autor/año /tipo de estudio	Número de pacientes/ promedio de edad	Número y sitio de extracciones	Tipo de tratamiento, ruta de administración, tiempo y número de pacientes	Causas de tratamiento con bifosfonatos y número de pacientes	Tratamiento antibiótico
Bifosfonatos orales					
Alons et al. 2009 Retrospectivo	7 pacientes Promedio de edad: 66.9	7 MRONJ Lugar: mand: 5/ maxi: 1/ ambos:1 Estadios: ND	Clodronato PO: 1 Combinación de bofosfonatos: 3 Duración de Bifosfonatos: 48 meses	Mieloma múltiple:1 Ca. de mama:2 Osteoporosis:1 Combinación de enfermedades:1	6 millones de unidades de Penicilina G+1500mg Metro IV 1x día x 1 semana Fenitilina PO 1xdía+1500 mg Metro PO 1x día x 2 semanas Alérgicos: 1800mg Clinda IV 1xdíax1semana+1800mg Clinda IV 1xdíax3semanas
Stanton et al. 2009 Retrospectivo	33 pacientes Promedio de edad: 64.5	33 MRONJ Lugar: Mand: 25/ Maxi:8/ Ambos:2 Estadio: ND	Aledronato PO:3 Combinación de BP:4 Durción de BP: ND	Ca. de mama:18 Mieloma múltiple:5 Ca. de próstata: 3 Linfoma no Hodgkin: 1 Osteoporosis:4 Combinación de enfermedades: 2	Antes y después de la intervención quirúrgica: Levo+Metro 4 semanas hasta que sane por completo Alérgico al Levo: Metro o Peni

Ferlito et al. 2012 Serie de casos	94 pacientes Promedio de edad: 66	94 MRONJ Lugar: ND Estadios: Estadio I:8/ Estadio II:86	94 MRONJ Lugar: ND Estadios: Estadio I:8/ Estadio II:86	ND	Intervención prequirúrgica: Estadio I: Piperacilina/ Tazobactam IM 2g/12hx5d Estadio II: Imipenem/Cilastatina IV 500mg 12hx 2d Intervención posquirúrgica: Estadio I: Piperacilina/ Tazobactam IM 2g/12hx 7d Estadio II y III: Imipenem/Cilastatina IV 500mg 12hx3d
Williamson et al. 2010 Prospectivo	40 pacientes Promedio de edad: 64	40 MRONJ Lugar: Man: 25/ambos:15 Estadios: MRONJ refractaria	Bifosfonatos orales:16 Duración de BP: ND	Mieloma múltiple: 4 Metástasis de Ca de próstata: 8 Ca. de mama: 1 Osteoporosis: 15 Enfermedad de Paget: 2	Antes de la intervención quirúrgica: Amox 1g Después de la intervención quirúrgica: Amox 500mg 6hx2 semanas Alérgicos: antes Clinda 600mg y después 450mg 6hx2 semanas

Eckardt et al. 2011 Serie de casos	142 pacientes Promedio de edad:62	142 MRONJ Lugar: Mand: 82/ Max: 39/ Ambos:21 Estadios: ND	Ibandronato PO: 20 Aledronato PO: 12 Etidronato PO: 1 Risedronato PO: 3 Clodronato PO: 1 Combinación de BP: 2 Duración de BP: 37.1 meses	Ca. de mama: 51 Ca. de próstata: 20 Plasmocitoma: 34 Ca. renal: Ca. de pulmón: 8 Otros cánceres: 9 Otras enfermedades: 2	Pre y post intervención quirúrgica: Peni y para los alérgicos: Clinda
Vescovi et al. 2012	151 pacientes Promedio de edad: 66.6	139 MRONJ Lugar: Mand:95/ Max: 42/ Ambos: 14 Estadios: Estadio I: 24/ Estadio II: 102/ Estadio III: 25	Aledronato PO: 16 Combinación de BP: 29 Duración de BP: 48.2 meses	Mieloma múltiple: 56 Metástasis en hueso: 65 Osteoporosis: 30	Amox PO: 1g 8hx2 semanas Metro PO: 250mg 12h/x2 semanas 3 días antes y 10 días después de la intervención quirúrgica
Eckert et al. 2007 Serie de casos	24 pacientes Promedio de edad: 67	24 MRONJ Lugar: Mand: 16/ Max: 8 Estadios: Nd	Aledronato PO: 3 Ibandronato PO:1 Combinación de BO:9 Duración de BP: 4-84 meses	Ca. de mama: 9 Mieloma múltiple: 7 Ca. de próstata: 5 Ca. de pulmón: 1 Osteoporosis: 2	Tratamiento antibiótico: Amox+ác. Clavu 1 semana
Junquera et al. 2009 Serie de casos	21 pacientes Promedio de edad: 65.1	21 MRONJ Lugar: Mand: 17/ Max: 4 Estadios: estadio I:7/ Estadio II:9/ Estadio III:5	Aledronato PO: 1 Duración de BP: 11.2 meses	Mieloma múltiple: 5 Metástasis en hueso de Ca de mama: 13 Artritis reumatoide: 1 Ca. de próstata: 2	Amox 2-4g por día+ ác. Clavu 125-250mg por día x 2 semanas
Epstein et al. 2010 Serie de casos	6 pacientes Promedio de edad: 75	6 MRONJ Lugar: ND Estadios: ND	Ibandronato PO: 1 Aledronato PO: 1 Duración de BP: ND	Pacientes con cáncer: 4 Osteoporosis: 2	Pentoxifilina y alfa-tocoferol
Bifosfonatos intravenosos					
Eckert et al. 2007 Serie de casos	24 pacientes Promedio de edad: 75	24 MRONJ Lugar: Mand: 16/ Max: 8 Estadios: ND	Ácido Zoledrónico IV: 9 Pamidronato IV: 2 Combinación de BP: 27 Duración de BP: 4-84 meses	Ca. de mama: 9 Mieloma múltiple: 7 Ca. de próstata: 5 Ca. de pulmón: 1 Osteoporosis: 2	Tratamiento antibiótico: Amox + ác. Clavu 1 semana

Van De Wyngeart et al. 2008 Reporte de casos	33 pacientes Promedio de edad: 58	33 MRONJ Lugar: Mand: 17/ Max: 11/ Ambos: 5 Estadios: Estadio I: 9/ Estadio II: 21/ Estadio III: 3	Ácido Zoledrónico IV: 21 Pamidronato IV: 6 Combinación de BP: 27 Duración de BP: 27 meses	Mieloma múltiple: 9 Ca. de mama: 19 Ca. De próstata: 3 Ca. De células renales: 11	Amox + Ác. Clavu 875/125mg Alérgicos: Clinda 300mg 8hx10d Terapia de mantenimiento: Doxi 100mg 1x1dx3 semanas hasta la sanación completa
Alons et al. 209 Retrospectivo	7 pacientes Promedio de edad: 66.9	7 MRONJ Lugar: Mand: 5/ Max: 1 / Ambos: 1 Estadios: ND	Pamidronato IV: 3 Combinación de BP: 3 Duración de BP: 48 meses	Mieloma múltiple: 1 Ca. De mama: 2 Osteoporosis: 1 Combinación de enfermedades: 1	6 millones de U de Penicilina G + 1500mg de Metro 1x1dx1 semana IV Fenitilina 1xd + 1500mg PO +Metro 1xdx2 semanas PO Alérgicos: 1800mg Clinda 1xdx1 semana IV + 1800mg de Clinda 1xdx3 semanas PO
Saussez et al. 2009 Retrospectivo	34 pacientes Promedio de edad: 62	34 MRONJ Lugar: Mand: 18/ Max: 8/ Ambos:7 Estadios: Estadio I: 7/ Estadio II:22/ Estadio III:5	Ácido Zoledrónico IV: 21 Pamidronato IV: 3 Desconocidos: 1 Combinación de BP: 9 Duración de BP: ND	Métastasis en hueso de Ca. De mama: 16 Ca. De próstata: 4 Otros cánceres: 4 Osteoporosis: 4	Amoxicilina o Amox/ ácido Calvu Alérgicos: Clinda o Doxi

Junquera et al. 2009	21 pacientes Promedio de edad: 65.1	21 MRONJ Lugar: Mand: 17/ Max: 4 Estadios: Estadio I: 7/ Estadio II: 9/ Estadio III: 5	Ácido Zoledrónico IV: 19 Pamidronato IV: 1 Duración de los BP: 11.2 meses	Mieloma múltiple: 5 Metástasis en hueso por Ca. De mama: 13 Artritis reumatoide: 1 Ca. De próstata: 2	Amox 2-4g por día + Ác. Clavu. 125-250 mg por día x2 semanas
Stanton et al. 2009 Retrospectivo	33 pacientes Promedio de edad: 64.5	33 MRONJ Lugar: Mand: 25/ Max: 8/ Ambos: 2 Estadios: ND	Ácido Zoledrónico IV: 26 Combinación de los BP: 4 Duración de los BP: ND	Ca. De mama: 18 Mieloma múltiple: 5 Ca. De próstata: 3 Linfoma no Hodgkin: 1 Osteoporosis: 4 Combinación de enfermedades: 2	Antes y después de la intervención quirúrgica: Levo +Metro 4 semanas hasta la sanación completa Alérgicos: al Levo: Metro o Peni
Epstein et al. 2010 Serie de casos	6 pacientes Promedio de edad: 75	6 MRONJ Lugar: ND Estadios: ND	Ácido Zoledrónico IV: 2 Pamidronato IV: 2 Duración de los BP: ND	Pacientes con cáncer: 4 Osteoporosis: 2	Pentoxifilina y alfa-tocoferol
Williamson et al. 2010 Prospectivo	40 pacientes Promedio de edad: 64	40 MRONJ Lugar: Mand: 25/ Ambos: 15 Estadios: MRONJ refractaria	Bifosfonatos IV: 24 Duración de BP: ND	Mieloma múltiple: 4 Metástasis por Ca. De próstata: 8 Ca. De mama: 1 Osteoporosis: 15 Enfermedad de Paget: 2	Antes de la intervención quirúrgica: Amox 1g Después de la intervención quirúrgica: Amox 500mg 4xdx2 semanas Alérgicos: Clinda 600 antes y después 450mg 4xdx2 semanas

Eckart et al. 2011 Serie de casos	142 pacientes Promedio de edad: 62	142 MRONJ Lugar: Mand: 82/ Max: 39/ Ambos: 21 Estadios: ND	Ácido Zoledrónico IV: 82 Pamidronato IV: 21 Combinación de los BP: 2 Duración de los BP: 37.1 meses	Ca. De mama: 51 Ca. De próstata: 20 Plasmocitoma: 34 Ca. Renal: 14 Ca. De pulmón: 8 Otros cánceres: 9 Otras enfermedades: 2	Pre y post intervención quirúrgica: Peni Alérgicos: Clinda
-----------------------------------	------------------------------------	--	---	---	--

A través de esta investigación se ha podido ver reflejada la propuesta de un protocolo fijo para poder evitar la osteonecrosis que se presenta de manera seguida a una extracción o intervención dental en la que se vea implicado el contacto con el hueso. La mayoría de las precauciones mencionadas se determinan por opiniones de personas expertas en el tema, pero aun nada establecido que sea aceptado por las diferentes asociaciones.

Aquí se muestra una propuesta de protocolo en pacientes sometidos a tratamiento con bifosfonatos intravenosos:

Después de que se tomó la decisión de extraer uno o más dientes, se recomendó enjuagar la boca con clorhexidina al 0,2% una vez al día, y en presencia de placa y cálculo clínicamente evidentes, se planificó un tratamiento profesional de higiene oral de 2 a 3 semanas antes de la extracción. Tres días antes del procedimiento quirúrgico, los pacientes comenzaron a tomar 1 g de amoxicilina cada 8 horas (o un antibiótico de amplio espectro alternativo para sujetos alérgicos a la penicilina) y se continuó durante 17 días (es decir, hasta la segunda visita de control) ⁽²⁹⁾.

El día de la intervención se reflejó un colgajo mucoperióstico de espesor total, con el paciente bajo anestesia local, en el sitio quirúrgico, y se extrajo el diente involucrado con un traumatismo mínimo en las placas corticales. A continuación, se desbridó la cavidad de extracción meticulosamente y se cureteó para eliminar toda la granulación y los tejidos infectados. Las incisiones de liberación vertical mesial y distal permitieron que

la aleta se coronara coronariamente. Finalmente, la solapa se suturó para realizar el cierre del tejido blando primario. Se indicó a los pacientes que aplicaran gel de clorhexidina al 1% en la herida quirúrgica 3 veces al día hasta la segunda visita de control.⁽²⁹⁾

El protocolo diseñado para evitar la infección de la cavidad alveolar minimizando la carga bacteriana oral (higiene oral profesional y enjuague bucal con clorhexidina) y evitando la infección local (tratamiento antibiótico, tejido blando cierre primario y gel de clorhexidina).

Estado del paciente	Criterios y recomendaciones
Pre-tratamiento	1.- cualquier tratamiento dental quirúrgico debe ser finalizado antes del tratamiento con bifosfonatos. 2.- examen odontológico, clínica y radiográficamente, enfatizando la necesidad de mantener una buena higiene bucal. 3.- Dientes con mal pronóstico deben ser extraídos

En tratamiento	<p>1.- Control odontológico de 3 a 6 meses. Higienización odontológica de rutina cuidadosa, evitando heridas en tejidos blandos-</p> <p>2.- Prótesis removibles deben ser chequeadas por su potencial de producir trauma.</p> <p>3.- Tratamiento endodóntico es preferido antes de la extracción dental.</p> <p>4.- Cirugías necesarias, con antibiótico prequirúrgico por un periodo mínimo de 10 días.</p> <p>5.- Cicatrización por primera intención de todas las heridas orales incluyendo sitios de exodoncia.</p>
Post- tratamiento	<p>1.- Debridamiento mínimo de la lesión. Accesos quirúrgicos no son recomendados.</p> <p>2.- Dispositivos removibles intra-bucal son recomendados para proteger a la lesión de futuros traumas.</p> <p>3.- enjuagues con digluconato de clorhexidina al 0.12% es recomendado en todos los casos.</p>

Tabla 2.⁽⁹⁾

8. Caso clínico

Introducción

Se trata de paciente femenino de 62 años de edad que acude a urgencias Maxilofacial, el cual refiere sintomatología dolorosa en hemicara izquierda y refiere aumento de volumen de manera progresiva, presenta trismus y acude un día después del inicio de la sintomatología.

En la inspección clínica se observa aumento de volumen en el cuello, involucrando además los espacios submandibular, sublingual y submentoniano hasta fosa supraesternal. La zona presenta sintomatología dolorosa a la digitopresión y zonas fluctuantes con hipertermia.

Al interrogatorio la paciente refiere dolor agudo, limitación a la apertura oral y movimientos mandibulares, con dificultad para respirar y para deglutir. Dentro de los antecedentes personales no patológicos tenemos que ha presentado dos intervenciones quirúrgicas (cesáreas). Se encuentra bajo tratamiento de antirresortivos.

Debido al compromiso de la vía aérea se hospitaliza al paciente y se inicia tratamiento médico de antibiòticoterapia de triple esquema (Ceftriaxona IV cada 12 horas, Clindamicina de 300 mg. IV cada 8 horas. Metronidazol 500mg. IV cada 8 horas), y analgésicos tipo AINES. En el periodo de hospitalización (la semana subsecuente), se reporta mejoría en la apertura bucal, lo que permite la exploración intraoral, observando una zona de osteonecrosis en la zona retromolar mandibular izquierda, y la cara lingual de la rama ascendente mandibular. Presenta salida de exudado seropurulento y capa pseudomembranosa adherida a la lesión, así como fístula espontánea a nivel del segundo premolar inferior izquierdo. Se solicita cultivo de polimicrobianos del exudado purulento y antibiograma debido a que no mejoraba por la alta resistencia a los antibiòticos de la paciente. Tinción de gram: Bacilos Gram negativos. Desarrollo: Acetivobacter Baumannii y Burkholderia cepacia complejo. Se suspende triple esquema y se da inicio de antibiòticoterapia en respuesta a resultados de laboratorio con Amikacina de 500 mg. IV cada 12 horas por perfusión a 60 minutos.

Fotografías clínicas iniciales



Fuente: Propia

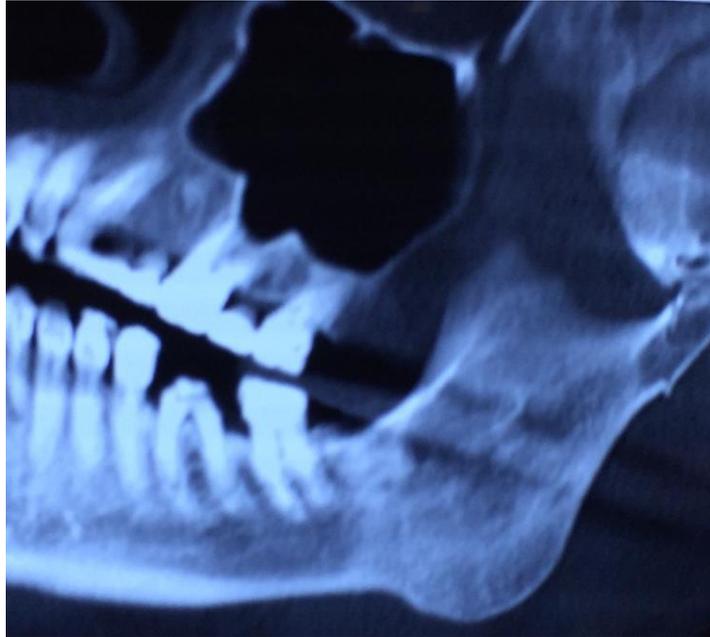
Clínicamente de forma extraoral se observa aumento de volumen en los espacios submandibular, submentoniano y sublingual, se observa rubor en la zona de aumento de volumen, el paciente refiere dolor a la apertura.

De manera intraoral se observa la fórmula dental incompleta, mucosas bien hidratadas, limitación a la apertura, presencia de prótesis fijas y la exposición de algunos muñones, además de una zona de exposición ósea (alrededor de la exposición ósea se encuentra tejido blando con inflamación y el tejido óseo tiene una coloración amarillenta blanquecina; que es muy relacionada con la osteonecrosis).

Radiográficamente observamos una fórmula dental incompleta y la presencia de osteoesclerosis a nivel radicular de los órganos dentarios 35, 36 y 37. Además de pérdida ósea a nivel de la furca en el órgano dentario 36.



Fuente: Propia



Fuente: Propia

Fase quirúrgica

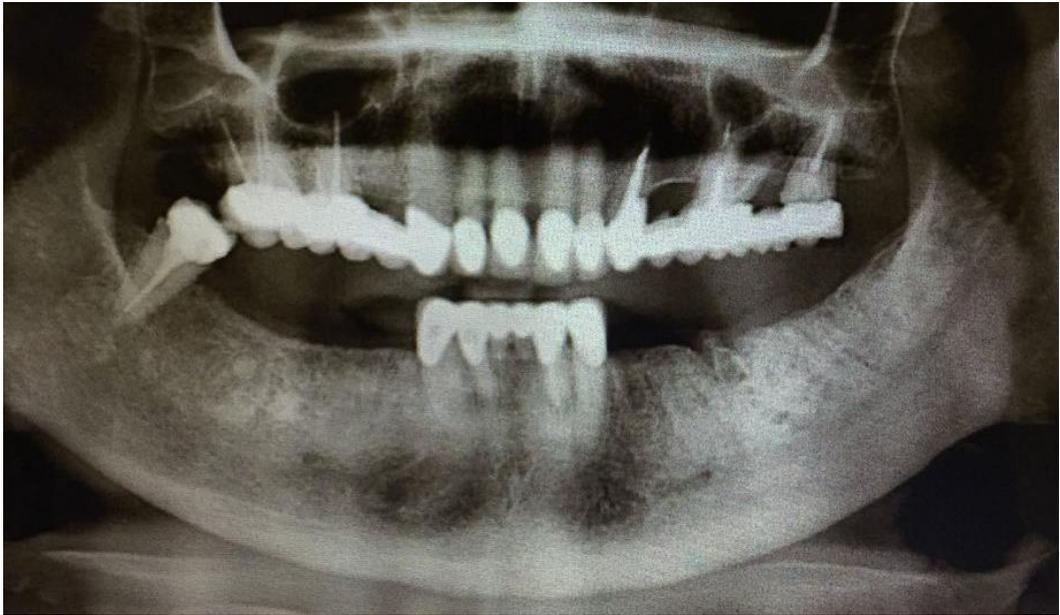
Se estadifica al paciente conforme a los postulados de Marx, en este caso se trata de un estadio II; por lo tanto, se procede a realizar una secuestrectomía. Se realiza debridación para obtener un colgajo que permitiera observar de manera amplia los tejidos dañados, se realizaron las extracciones debidas de los dientes 34, 35, 36 y 37, se emplea una secuestrectomía para la eliminación del tejido necrótico, logrando así dejar sólo tejido sano y posteriormente un cierre hermético para evitar el contacto directo con el medio externo.

Fase postquirúrgica

Se continuó con la administración intravenosa de antibióticos por dos semanas hasta que fue dada de alta; en cuanto a que se había internado, pero siguió con las revisiones periódicas de control. En las imágenes que se muestran a continuación se observa la evolución en cuanto a la cicatrización de la mucosa oral, lo cual evita el contacto del tejido óseo con el medio bucal. Radiográficamente se observa mejoría en cuanto al reborde alveolar posterior a las extracciones realizadas.



Fuente: Propia



Fuente: Propia

CONCLUSIÓN

A manera de conclusión tenemos que es de vital importancia el poder diagnosticar a un paciente que presenta indicios de padecer osteonecrosis en maxilar y/o mandíbula para poder referirlo con un especialista (maxilofacial) y realizar una interconsulta con su médico tratante que es quien está recetando el suministro de dichos fármacos.

En conjunto con el diagnóstico el tratamiento oportuno de manera previa al tratamiento con bifosfonatos, durante o después del suministro de los medicamentos, al igual que el manejo de dichas complicaciones dentro de las terapéuticas revisadas y establecidas en relación al éxito obtenido, teniendo en cuenta que cada paciente se debe diagnosticar, valorar y establecer un plan de tratamiento de manera individual, por lo que el conjunto de terapéuticas deben ser usadas sólo como guías para la atención de dichos pacientes.

Los Bifosfonatos se están empleando cada vez de manera más frecuente, por lo que aumenta el nivel de riesgo de desarrollar osteonecrosis en mandíbula y/o maxila; por lo que el odontólogo general debe tener conocimiento sobre la enfermedad, ya que la boca es uno de los primeros lugares donde estos fármacos muestran las manifestaciones clínicas.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bloom W., Fawcett D.W. Tratado de histología. 2ª Edición. Madrid. Editorial Interamericana.1995.
2. Guyton, A.C. & Hall, J.E. Tratado de fisiología médica. 9ª Edición. Madrid. Editorial Interamericana- McGraw-Hill. 1992.
3. T. Shintani, Hayashida, H. Mukasa, E. Akagi, M. Hoshina, T.Kanda, T. Hamana, K. Okamoto, Y. Yoshioka, R. Tani, S. Toratani, T. Okamoto. Comparison of the prognosis of biphosphonate-related osteonecrosis of the jaw caused by oral and intravenous biphosphonates. *Int. J. Oral Maxillofac. Surg.* 2015; 44: 840-844.
4. Schmidt R., Thews G. Fisiología humana. 24ª Edición. Editorial Interamericana-McGraw-Hill.1987.
5. Lindhe J. clinical periodontology and implant dentistry. 5ª Edición. Buenos Aires. Editorial Médica Panamericana. 2009
6. Young-Yun Kong, William J. Boyle and Josef M. Penninger. Osteoprotegerin ligand: a regulator of immune responses and bone physiology. *Inmunology today.* 2000; 21 (10): 495-502.
7. Schoppet M., Klaus T. Preissner, Hofbauer L. RANK ligand and osteoprotegerin paracrine regulators of the bone metabolism and vascular function. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology.* 2002; 22 (4): 549-553.
8. Jaimes M., Chaves H., Olate S., Garcas M., Miranda A., Albergaria J. Bifosfonatos y Osteonecrosis de los Maxilares. Consideraciones Sobre su Tratamiento. *Int. J. Morphol.* 2008; 26 (3): 681-688.
9. Del Fabbro M., Galesio G., Mozzati M. Autologous platelet concentrates for biphosphonate-related osteonecrosis of the jaw treatment and prevention. A systematic review of the literatura. *European Journal of Cancer.* 2015; 51 (1): 62-74.

10. Ponte N., Fresco R., Aguirre J. Bifosfonatos y Patología Oral I. Aspectos generales y preventivos. *Medicina oral, patología oral y cirugía bucal*. 2004; 11 (4): 226-230.
11. Hawkins F., Jódar E., Martínez G. Bases moleculares del mecanismo de acción de los bifosfonatos. *Enfermedades Metabólicas Oseas*. 2000; 9 (5): 169-171.
12. Lee L., Hsiao S., Chen L. Clinical treatment outcomes for 40 patients with bisphosphonates-related osteonecrosis of the jaws. *Journal of the Formosan Medical Association*. 2014; 113 (3): 166-172.
13. Pelaz A., Junquera L., Gallego L., García L., García Martínez L., Cutilli T. Olay S. Epidemiología, farmacología y caracterización clínica de la osteonecrosis de los maxilares. Un estudio retrospectivo de 70 casos. *Acta Otorrinolaringológica Española*. 2015; 66 (3): 139-147.
14. Shah N., Nayee S., Sproat C. Beyond ONJ- A review of the potential uses of bisphosphonates in dentistry. *British Dental Journal*. 2017; 222 (9): 227-230.
15. Goodwin J., Zhou J., Kuo Y., Baillargeon J. Risk of the Jaw Osteonecrosis After Intravenous Bisphosphonates in Cancer Patients and Patients Without Cancer. *Mayo Clin Proc*. 2017; 92 (1): 106-113.
16. Ruggiero S. Diagnosis and Staging of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw. *J Oral and Maxillofacial Surgery Clinics of North America*. 2015; 27(4): 479-487.
17. Suzuki N., Oguchi H., Yamauchi Y., Karube Y., Suzuki Y., Hosoya N. A case of tooth fracture occurred upon medicating bisphosphonate for an elderly person: Preservation therapy and responses for Stage 0 of bisphosphonate-related osteonecrosis of jaw. *European Journal of Dentistry*. 2017; 11 (2): 258-263.
18. Ersan N., ruijven L., Bronckers A., Olgac V., Ilgüy D., Everts V. Teriparatide and the treatment of bisphosphonate-related osteonecrosis

of the jaw: a rat model. *J Dentomaxillofacial Radiology*. 2014; 43 (1): 1-8.

19. Campisi G., Di Fede O., Musciotto A., Lo Casto A., Lo Muzio L., Fulfaro F., Badalamenti G., Russo A., Gebbia N. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ): run dental management designs and issues in diagnosis. *J Annals of Oncology*. 2007; 18 (6): 168-172.
20. Saveiro F. *Bisphosphonates and Osteonecrosis os the Jaw: A Multidisciplinary Approach*. Italia. Editorial Springer. 2012. 51-180
21. Voss P., Poxleitner P., Schmelzeisen R., Stricker A., Semper-Hogg W. Update MRONJ and perspectives of its treatment. *J Stomatology, Oral Maxillofacial Surgery*. 2017; 118 (4): 232-235.
22. O’Ryan F., Kboury S., Liao W., Han M., Hui R., Baer D., Martin D., Liberty D., Lo J. intravenous Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw: Bone Scintigraphy as an Early Indicator. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2009; 67 (7): 1363-1372.
23. Roman S., Feres M., Neutzling A., Ribeiro A., Ribeiro E., Uchoa A. Compariso of effects of zoledronic acid and clodronate on the bon estructure: imaginological and histomorphometrical study *in vivo*. *Journal of Oral Pathology and Medicine*. 2017; 46 (8): 632-636.
24. Khan A., Morrison A., Hanley D., Felsenberg D., McCauley L., O’Ryan F., Reid I., Ruggiero S., Taguchi A., Tetradis S., Watts N., Brandi M., Peters E., Guise T., Eastell R., Cheung A., Morin S., Masri B., Cooper C., Morgan S., Obermayer-Pietsch B., Langdahl L., Dabagh R., Davison K., Kendler D., Sándor G., Josse R., Bhandari M., El Rabbany M., Pierroz D., Sulimani R., Saunders D., Brown J., Compston J. Diagnosis and Management of Osteonecrosis of the Jaw: A Systematic Review and International Consensus. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2015; 30 (1): 3-23.

25. Kang S., Won Y., Kim M. Surgical treatment of stage 2 medication-related osteonecrosis of the jaw compared to osteomyelitis. *Journal of Craniomandibular & Sleep Practice*. 2017; 9634: 1-8.
26. Jung J., Yoo H., Kim G., Lee J., Lee Y., Kim Y., Kwon Y. Short-term Teriparatide and Recombinant Human Bone Morphogenetic Protein-2 for Regenerative Approach to Medication-Related Osteonecrosis of the Jaws: A Preliminary Study. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2017; 1: 1-24.
27. Janovska Z., Mottl R., Slezak R. Experience with the treatment of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *Biomedical Papers*. 2013; 159 (2): 313-317.
28. Bermúdez E., Serrera M., Gutiérrez A., Romero M., Castillo R., Gutiérrez J., Torres D. Prophylaxis and antibiotic therapy in management of patients treated with oral and intravenous bisphosphonates. *J Clin Exp Dent*. 2017; 9 (1): 141-149.
29. 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. *American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*. 2010; 68:107-110.