



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

**ASPECTOS CLÍNICO EPIDEMIOLÓGICOS DE LA
OSTEONECROSIS MANDIBULAR POR BIFOSFONATO:
PANAROMA ACTUAL.**

TESINA

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

CIRUJANA DENTISTA

P R E S E N T A:

YENEDI ORTIZ GONZALEZ

TUTOR: Esp. LIZBETH BARAJAS DE LA VEGA



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

AGRADECIMIENTOS

La gratitud es un hermoso valor relativamente fácil de demostrar, expresado plenamente del corazón y reservado para aquellas personas que acompañaron o estuvieron presentes en nuestra vida.

Aprovecha cada momento que Dios y la vida te ofrecen, no esperes a mañana para ser agradecido, no esperes para dar las gracias o para valorar los detalles que tienen o tuvieron contigo, se atentó con las personas que lo son contigo, ser grato y agradecido no es complicado, lo complicado es dejar de serlo y hacerlo después de entender y comprender su valor.

Agradezco mis padres por haberme brindado la oportunidad de estudiar la carrera de cirujano dentista, por su esfuerzo, dedicación y entera confianza.

A mi padre Rolando Ortiz Islas, gracias por tu apoyo, la orientación que me has dado, por iluminar mi camino y darme la pauta para poder realizarme en mis estudios y mi vida. Agradezco los consejos sabios que en el momento exacto has sabido darme para no dejarme caer y enfrentar los momentos difíciles, por ayudarme a tomar las decisiones que me ayuden a balancear mi vida también agradezco de corazón por siempre ser mi paciente en casi toda mis materias y tenerme esa paciencia en mis momentos de aprendizaje y sobre todo gracias por el amor tan grande que me das.

A mi Madre María Esther González Fuentes, tú eres la persona que siempre me ha levantado los ánimos tanto en los momentos difíciles de mi vida estudiantil como personal. Gracias por tu paciencia y esas palabras sabias que siempre tienes para mis enojos, mis tristezas y mis momentos felices, por ser mi amiga y ayudarme a cumplir mis sueños, te quiero mucho

A mis hermanas Vanesa y Odalis, de verdad soy muy feliz por tenerlas como hermanas y como mis amigas gracias por ese apoyo incondicional que me brindaron en mi carrera y por aceptar ser mis pacientes en algunas ocasiones, gracias también por ayudarme a crecer interiormente Me siento orgullosa de ustedes y de esa alma tan bella que tienen, las quiero mucho.

Este es el caso de mi abuela Juana Fuentes Fuentes, un mujer luchadora y dedicada a su familia, un ser admirable que entregó todo por los que quiere, ese es mi abuela; y a lo largo del avance y la ejecución de esta tesina, ella fue un pilar muy importante, tanto en inspiración como en fuerza, para todos los días despertarme con ganas de lograr el triunfo y pelear por todas mis metas, sueños y anhelos.

A mi pareja Alejandro González Valdes, siendo la mayor motivación en mi vida encaminada al éxito, fue el ingrediente perfecto para poder lograr alcanzar esta dichosa y muy merecida victoria en la vida, el poder haber culminado mi carrera con éxito, y poder disfrutar del privilegio de ser agradecido, ser grato con esa persona que se preocupó por mí en cada momento y que siempre quiso lo mejor para mi porvenir.

Te agradezco por tantas ayudas y tantos aportes no solo para el desarrollo de mi tesis, sino también para mi vida; eres mi inspiración y mi motivación.

A mis tíos Francisco y Guadalupe gracias por el apoyo condicional y por ser como unos segundos padres para mi.

A mis primas Genesis, Jesica, Betty y Lupita por siempre apoyarme en cada momento de mi carrera y aceptar ser mis pacientes.

Agradezco a la Dra. Lizbeth Barajas De La Vega por su apoyo en la dirección y realización de esta tesina, la oportunidad de trabajar con ella durante el desarrollo del proyecto y de adquirir nuevos conocimientos.

Así mismo agradezco a la Dra. Claudia Sulema Furuzawua, gracias por su asesoría en esta tesis, por apoyarme con este proyecto y por ese conocimiento transmitido durante las horas de trabajo. Le agradezco el haber contribuido en mi formación de Cirujana dentista

A mis amistades que he hecho a lo largo de la carrera, Nicole, Alexia, Noelly, Marisol, Jennifer, Samantha, Cecilia, Adriana. A cada uno solo tengo que decirles que son muy especial en mi vida, no solo te tengo un gran aprecio, sino que las quiero como a una hermana más. De verdad he disfrutado esos momentos felices que hemos pasado juntas durante la universidad, gracias por sus consejos en todo momento, por los regaños que bien merecidos he tenido cuando me equivoco y por compartir conmigo esos momentos felices que siempre llevare en mi corazón.

Las quiero mucho

Gracias a mi hermosa Universidad Nacional Autónoma de México la cual llevo en el corazón siempre, que me dio todo y abrió sus puertas del conocimiento para mí.

A mi maravillosa Facultad de Odontología, nido de muchos que como yo eligieron esta extraordinaria carrera y que con mucho

orgullo, amor, pasión y respeto representaré. A todos mis maestros de la carrera gracias por sus conocimientos, consejos, confianza y formación

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN.....	8
2. BIFOSFONATO.....	11
2.1. RESEÑA HISTÓRICA.....	11
2.2. DEFINICIÓN.....	12
2.3. COMPOSICIÓN DE LOS BIFOSFONATO.....	13
2.4. MECANISMO DE ACCIÓN.....	15
2.5. FARMACOCINETICA.....	17
2.6. CLASIFICACIÓN.....	18
2.6.1. 1ª GENERACIÓN	18
2.6.2. 2ª GENERACIÓN	18
2.6.3. 3ª GENERACIÓN.....	18
2.7. VIAS DE ADMINISTRACION.....	20
2.8. EFECTOS ADVERSOS.....	21
2.8.1 CORTO PLAZO.....	21
2.8.2 LARGO PLAZO.....	21
2.9. TOXICIDAD OSEA DE LOS MAXILARES.....	22
2.10. SITUACIONES CLINICAS.....	23
3. OSTEONECROSIS DE LOS MAXILARES.....	25
3.1. RESEÑA HISTORIA.....	25
3.2. DEFINICIÓN.....	27
3.3. ETIOPATOGENIA.....	28
3.4. PREVALENCIA E INCIDENCIA.....	31
3.5. CARACTERISTICAS CLINICAS.....	32
3.6. FACTORES DE RIESGO.....	34
3.6.1. FACTORES LOCALES.....	34
3.6.2. FACTORES SISTEMICOS.....	35
3.6.3. FACTORES RELACIONADOS CON EL FARMACO.....	36
3.7. ESTADIOS DE LA OSTEONECROSIS.....	37
3.7.1 PACIENTE DE RIESGO.....	37
3.7.2. ESTADIO 0.....	37
3.7.3 ESTADIO 1.....	39

3.7.4. ESTADIO 2.....	39
3.7.5. ESTADIO 3.....	39
3.8. DIAGNÓSTICO.....	40
3.8.1 CLINICO.....	40
3.8.2. RADIOLOGICO/TOMOGRAFICO.....	41
3.8.2.1 SIGNOS INICIALES.....	41
3.8.2.2. SIGNOS TARDIOS.....	41
3.8.3. PRUEBAS COMPLEMENTARIAS.....	42
3.8.3.1. ESTUDIO HISTOPATOLOGICO.....	42
3.8.3.2. PRUEBAS DE LABORATORIO.....	43
3.8.3.3. CULTIVOS Y ANTIBIOGRAMAS.....	44
3.9. DIAGNOSTICO DIFERENCIAL.....	45
3.10. TRATAMIENTO.....	46
3.10.1. OSTEONECROSIS POR ESTADIOS.....	46
3.10.2. CONSERVADOR.....	47
3.10.3. FARMACOLOGICO.....	47
3.10.4. QUIRURGICOS.....	48
3.10.5. OTROS TRATAMIENTOS.....	49
3.11. PROTOCOLOGO DE ATENCIÓN PARA PACIENTES CON TRATAMIENTOS DE BIFOSFONATOS.....	55
3.11.1. Pacientes con Tratamiento de Bifosfonatos intravenoso.....	55
3.11.2. Pacientes con Tratamiento de Bifosfonatos intravenoso.....	56
3.12. PREVECIÓN.....	60
3.12.1 ANTES DE INCIAR LA TERAPIA CON BISFOSFONATO.....	61
3.12.2. DUARENTE EL TRATAMIENTO CON BIFOSFONATO.....	61
4. RECOMENDACIÓN.....	63
5. CONCLUSIÓN.....	67

6. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.....69

1. INTRODUCCIÓN

El uso de los bifosfonatos comenzó de forma industrial a inicios del año 1865 por químicos alemanes¹. Desde entonces han ido evolucionando y, gracias al conocimiento de su estructura química, se han desarrollado un gran número de bifosfonatos entre los cuales se ha logrado determinar su indicación específica en distintas patologías que afectan al sistema óseo humano.

Los bifosfonatos orales se han utilizado ampliamente en el tratamiento y prevención de la osteoporosis¹⁻⁵. Su baja biodisponibilidad por vía oral unido a sus efectos adversos sobre el tracto digestivo, lleva a que su utilidad por esa vía sea escasa en el campo de la oncología^{6,7}.

Los endovenosos se emplean en el tratamiento de la enfermedad de Paget óseo⁸, y en otras situaciones como en la prevención de la enfermedad ósea tras el trasplante de órganos⁹, osteogénesis imperfecta y enfermedad de McCune-Albright¹⁰.

En el campo de la oncología los bifosfonatos se emplean en el tratamiento de la hipercalcemia tumoral¹¹⁻¹³, en la prevención y tratamiento de los eventos óseos asociados a la metástasis óseas¹⁴ y en la prevención de la osteoporosis asociada al cáncer de mama.

Al analizar diferentes factores, como edad, sexo, comorbilidad, tipo de cáncer, etapa clínica y uso de medicamentos, mediante regresión de Cox encontramos que los factores de riesgo para el desarrollo de osteonecrosis

fueron el sexo femenino, el tipo de tumor y la etapa clínica al momento del diagnóstico del cáncer. La explicación de este comportamiento es que en el cáncer de mama las metastasis más frecuentes son óseas, y este cáncer es casi exclusivo del sexo femenino.

En los últimos años el aumento del consumo de bifosfonatos entre la población es un factor a tener en consideración entre los profesionales de la salud dental, existe información de que los mismos se encuentran dentro de los 20 medicamentos más recetados en el mundo actualmente.

A pesar de sus beneficios, se relacionan desde 2003 con lesiones de extrema gravedad a nivel oral. Algunos de los pacientes medicados tienen poco conocimiento de los efectos secundarios de medicación con la que están siendo tratados, por consiguiente, es pertinente que esta prescripción sea mencionada al completar la historia médica del paciente que la recibe.

Es sumamente importante detectar el uso de estos medicamentos en la historia clínica. Si el paciente va a comenzar un tratamiento con bifosfonatos se debe realizar un acondicionamiento oral tratando de evitar tratamientos que involucren al tejido óseo, si es necesario un tratamiento invasivo donde se involucre hueso es de suma importancia trabajar de manera interdisciplinaria con un especialista o cirujano maxilofacial para ser diagnosticado y planeado de manera eficiente⁷.

Por esta razón hace que nazca la necesidad de dar a conocer cómo actúan estos fármacos y qué efectos producen en el

ámbito oral para que están familiarizados con los posibles efectos adversos y saber las medidas preventivas efectivas con relación al manejo odontológico en estos pacientes, estos efectos se clasifican de acuerdo a la duración y vía de administración del fármaco.

El objetivo de esta revisión bibliográfica es tratar de establecer la información más congruente en el ámbito odontológico para hacer frente a pacientes en tratamiento con bifosfonatos con la idea de prevenir la aparición de lesiones de extrema gravedad a nivel oral como es la osteonecrosis.

Palabras clave: bifosfonatos, osteonecrosis, fármaco.

2. BISFOSFONATO

2.1 RESEÑA HISTÓRICA

Los bifosfonatos, antes denominados difosfonatos, fueron sintetizados por químicos alemanes y usados por vez primera con fines industriales en el siglo XIX. Se usaban para evitar la corrosión en las industrias textiles, de fertilizantes y oleosas ya que prevenían el depósito de carbonato de calcio de las chimeneas¹⁵.

En 1968 se publicó el primer artículo que describía su uso en medicina ya que se había descubierto su capacidad para inhibir la reabsorción ósea, gracias a su gran afinidad con el tejido óseo, pero en 2002 aparecieron otros artículos acerca de los graves efectos secundarios de estos fármacos cuando se prescribían tras procedimientos quirúrgicos dentales.

Las complicaciones más comunes eran la osteonecrosis, la osteomielitis con afectación tanto del maxilar como de la mandíbula y la necrosis avascular.



Los primeros en describir la osteonecrosis fueron Marx¹⁵ **Fig1.** y poco después Ruggiero¹⁶ y Bagán¹⁷, aunque el primero en publicar casos de osteonecrosis fue Wang⁵, hay que decir que en un primer momento este autor asoció la patología a una complicación de la quimioterapia.

Fig1. Robert E. Marx, DDS, profesor de Cirugía y Jefe de la División de Cirugía Oral y Maxilofacial de la Facultad de Medicina Miller de la Universidad de Miami

2.2 DEFINICIÓN

Los bifosfonatos son análogos no metabolizables del pirofosfato orgánicos, que se depositan en la matriz ósea alterando la función de los osteoclastos e inhibiendo el recambio óseo .

Su estructura química es relativamente simple ya que está formado por dos moléculas de fosfato unidas a un átomo de carbono al que se le pueden unir dos cadenas que determinaran características propias y exclusivas de cada tipo de bifosfonato⁴ **Fig 2.** .

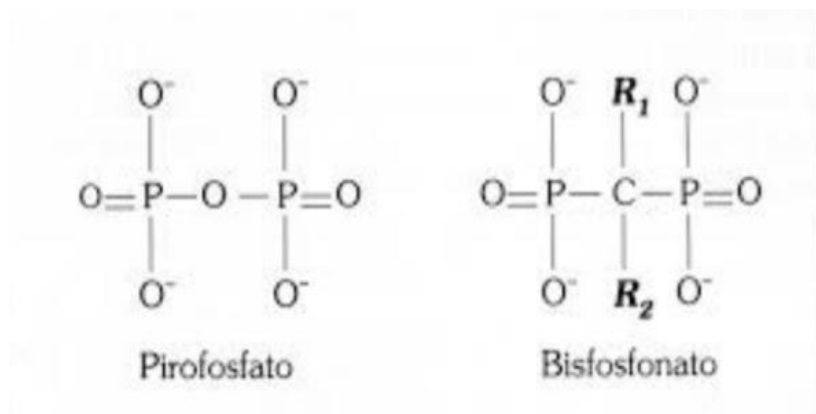


Figura 2. Similitud entre la estructura química del Pirofosfato y el Bifosfonato

Los diferentes bisfosfonatos, aprobados para uso clínico, difieren en función de las alteraciones estructurales de la denominada cadena lateral R-2. Estas cadenas laterales R-2 determinan los efectos celulares y eficiencias en la inhibición de la reabsorción ósea.

2.3 Composición de los Bifosfonatos

Los bifosfonatos son análogos químicamente estables de los pirofosfatos inorgánicos. Al igual que los pirofosfatos, los bifosfonatos tienen dos restos de fosfato, pero los fosfatos comparten enlaces con un átomo de carbono central en lugar de un átomo de oxígeno.

Todos los bifosfonatos tienen PCP en su estructura, pero distintos grupos "R" unidos al átomo de carbono⁵.

El primer grupo R, también conocido como R1, es un grupo hidroxilo en todos los bifosfonatos; Cadena R1: Determina la afinidad del bifosfonato por la matriz mineral^{5,6}.

La composición del segundo grupo R, R2, influye excesivamente en la intensidad de los bifosfonatos; Cadena R2: Determina la potencia del bifosfonato en diferentes grados de magnitud, y por lo tanto su eficacia como inhibidor de la resorción^{5,6}.

Estos bifosfonatos se denominan "nitrogenados" y comprenden la mayoría de los bifosfonatos^{5,6}.

La estructura de PCP "bifosfonato" es la responsable de su afinidad por la hidroxiapatita en las superficies óseas, mientras que la química del resto, ligado al carbono central da como resultado la inhibición de la resorción ósea mediada por osteoclastos⁷.

Su larga vida media en la superficie ósea permite regímenes de tratamiento semanal, mensual e incluso anual. Los bifosfonatos no se metabolizan y pueden incorporarse al hueso nuevo, donde no son farmacológicamente activos, hasta que una ronda subsiguiente de remodelación ósea dé como resultado su reabsorción.

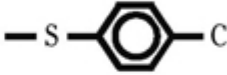

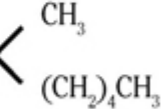
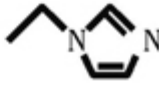
Bisfosfonato	R1	R2
Etidronato	-OH	-CH ₃
Clodronato	-Cl	-Cl
Tiludronato	-H	
Alendronato	-OH	-(CH ₂) ₃ -NH ₂
Risedronato	-OH	
Ibandronato	-OH	-CH ₂ -CH ₂ N 
Pamidronato	-OH	-CH ₂ -CH ₂ -NH ₂
Zoledronato	-OH	

Tabla 1. Composición de los bifosfonatos

2.4 Mecanismo de Acción

Los bifosfonatos se adhieren selectivamente a las superficies minerales del hueso, a lo largo del proceso de resorción ósea, los bifosfonatos son internalizados por los osteoclastos y se interponen con su sobrevivencia, cumpliendo la función de resorción ósea.⁸

Los no aminobifosfonatos se convierten metabólicamente en análogos no hidrolizables del trifosfato de adenosina, que interfieren con las vías intracelulares dependientes del trifosfato de adenosina. Estos compuestos inhiben la formación de trifosfato de adenosina en el osteoclasto, lo que consume las reservas de energía intracelular y estimula la apoptosis.⁸ Fig 3.

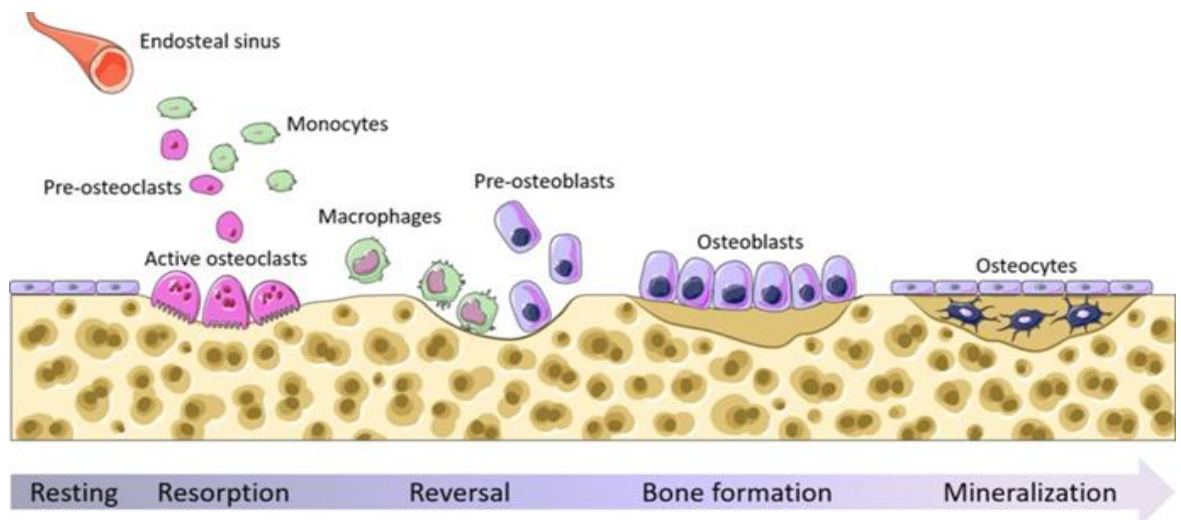


Figura 3. Esquema del proceso de remodelado óseo

Los aminobifosfonatos son mucho más potentes que los no aminobifosfonatos y proceden inhibiendo la enzima farnesil pirofosfato sintasa. La inhibición de esta enzima mediada por aminobifosfonatos cesa las vías de señalización en los osteoclastos, lo que conduce a la deficiente función de resorción y muerte celular.⁸

En ambos escenarios, la resorción ósea se ve gravemente afectada; Por otra parte, se considera que los bifosfonatos muestran una gran afinidad por los iones de calcio, consecuentemente se adhieren a la hidroxiapatita en la superficie del hueso, en particular aquellos que experimentan reabsorción activa⁹.

Todos los bifosfonatos son fármacos que obstruyen la resorción ósea patológica al incitar la apoptosis de los osteoclastos, como se ha mencionado anteriormente. Sus propiedades de anti-reabsorción se aplica para evitar la hiperactivación de los osteoclastos relacionada con la presencia de células cancerosas en los huesos o pérdida ósea inducida por el tratamiento del cáncer⁹.

2.5 FARMACOCINETICA

Consideran que los bifosfonatos orales tienen una mala absorción en el tracto gastrointestinal, con una biodisponibilidad que varía de 0,7 a 2,5%, y se absorben mejor con el estómago vacío¹⁰.

En su mayoría, los bifosfonatos absorbidos son excretados por el riñón, con relación a la disfunción renal deben usarse bifosfonatos con precaución debido a la incertidumbre sobre si existe una mayor proporción de retención ósea a medida que disminuye la tasa de filtración glomerular (TFG), la presencia de enfermedad ósea adinámica en algunos pacientes con estadios IV y V enfermedad renal crónica, y debido a la posible toxicidad renal de los bifosfonatos intravenosos¹⁰.

Aparte de la excreción renal, los bifosfonatos se liberan en la circulación y se incrustan en el hueso durante la formación ósea, también se desintegran del hueso durante la reabsorción posterior, lo que explica su larga y lenta eliminación del esqueleto¹⁰.

2.6 CLASIFICACIÓN

En el pasado se diferenciaban según la presencia o no de nitrógeno en su estructura química y esto era determinante en el mecanismo de acción responsable de los efectos de estos fármacos.

Actualmente Mycek tiende a sustituir esta clasificación por la diferenciación de los bifosfonatos por generaciones¹¹ tabla 2.

2.6.1 1ª GENERACIÓN

Son bifosfonatos no nitrogenados (estructura similar al pirofosfato inorgánico) contiene cadenas laterales (medronato, clodronato y etidronato) o un grupo clorofenilo (tiludronato).

2.6.2 2ª GENERACIÓN

Son bifosfonatos nitrogenados: Con una potencia 10 a 100 veces mayor que la 1ª, se diferencia de ellos en la presencia de un grupo nitrógeno en su cadena lateral que le confiere capacidad de inhibir la reabsorción ósea a unas dosis que no afecta a la mineralización. Ejemplo: Pamidronato y alendronato.

2.6.3 3ª GENERACIÓN

Son bifosfonatos nitrogenados también, pero con mayor potencia antiosteoclástica que los de 2ª; contienen un átomo de nitrógeno con un anillo heterocíclico. Ejemplo: Ácido zolendrónico.

	NOMBRE COMERCIAL	POTENCIA RELATIVA	INDICACIÓN
Etidronato	Didronel Disfosfen Osteum	1	Osteoporosis, enfermedad Paget
Tiludronato	Skelid	10	Enfermedad Paget
Pamidronato	Aredia Limoten Pamifos	100	Hipercalcemia maligna, metástasis óseas, enfermedad de Paget
Alendronato	Fosamax Fosavance Adronat	1.000	Osteoporosis
Risedronato	Actonel Acrel Losentra	5.000	Osteoporosis, enfermedad Paget
Ibandronato	Boniva Bonviva	10.000	Osteoporosis, hipercalcemia maligna y metástasis óseas
Ácido zoledrónico	Zometa Aclasta	100.000	Hipercalcemia maligna, metástasis óseas, enfermedad de Paget

En la tabla 2. encontramos los principales bifosfonatos que se encuentran actualmente en el mercado y su potencial resorción.

2.7 Vías de Administración

Existen dos vías de administración: oral e intravenosa¹².

Entre los fármacos disponibles para la administración por vía oral se encuentran el etidronato (dosis única de 400 mg/día, en ciclos de dos semanas, que se repiten cada tres meses), el alendronato (una dosis diaria de 10 mg, o bien en una dosis semanal única de 70 mg) y el risedronato (una dosis diaria de 5 mg) que han demostrado reducir la incidencia de fracturas en un 40 a 60%¹² tabla3.

Otros bifosfonatos, como el ibandronato y el pamidronato también disminuyen la frecuencia de fracturas vertebrales¹².

En cuanto a los intravenosos el líder es el ácido zoledrónico-zoledronato (4 mg como perfusión intravenosa única durante 15 minutos) que inducen un aumento de la densidad mineral ósea, tanto en la columna como en la cadera, disminuyendo la actividad osteoclástica y previniendo la resorción ósea¹².

Bifosfonato	Vía de administración	Nitrogenado	Potencia
Etidronato	Oral	No	1
Clodronato	Oral	No	10
Tiludronato	Oral	No	50
Alendronato	Oral	Sí	1.000
Risedronato	Oral	Sí	1.000
Ibandronato	Oral / I.V.	Sí	1.000
Pamidronato	I.V.	Sí	1.000-5.000
Zoledronato	I.V.	Sí	10.000

Tabla 3. Principales bifosfonatos

2.8 EFECTOS ADVERSOS

Los estudios demuestran escasos efectos adversos. Son bien tolerados por los pacientes cuando se usan correctamente, aunque derivados de su administración pueden aparecer efectos indeseados. Estos efectos los podemos clasificar en a corto y a largo plazo¹³

2.8.1 CORTO PLAZO

Derivado de la administración oral:

1. Trastornos gastrointestinales
2. Aumento del riesgo de cáncer esofágico

Derivado de la administración intravenosa:

1. Reacción aguda ante la primera dosis: artralgias, mialgias, fiebre, (desaparecen a las 24-72 horas)
2. Hipocalcemia

Ambas vías:

1. Dolor óseo, articular o muscular
2. Trastornos inflamatorios oculares: uveítis, conjuntivitis.

2.8.2 LARGO PLAZO

Ambas vías:

1. Osteonecrosis química de los maxilares
2. Fibrilación auricular: algunos estudios los relacionan, aunque no está demostrada la asociación directa.
3. Supresión del recambio óseo: mayor fragilidad ósea, menor capacidad para reparar microfracturas en los huesos.
4. Fractura femoral atípica.

2.9 Toxicidad Ósea de los Bifosfonatos

Las altas concentraciones de bifosfonatos son capaces de causar apoptosis en células óseas, y las moléculas de bisfosfonatos que se retienen en tejido óseo pueden tener una vida media de varios meses, o años, lo que podría tener un rol en la generación de osteonecrosis maxilar¹⁴.

Es cuestionable que este factor por sí solo sea el productor de lesiones osteonecróticas, pues en presencia de bifosfonatos debiesen presentarse cuadros similares en otros huesos del cuerpo, hecho que no ha sido observado¹⁴.

En consecuencia, Rosini explica que debido a la afinidad por la hidroxiapatita, los bifosfonatos tienden a acumularse en áreas óseas sujetas a remodelación, porque en esta fase la hidroxiapatita carece de la vaina de tejido conectivo y células que normalmente lo cubre. Por esta razón, los bifosfonatos tienden a depositarse preferentemente en zonas de hueso que están sujetos a la mayor remodelación, particularmente aquellas áreas que se someten a inflamación y procesos inflamatorios¹⁵.

2.10 SITUACIONES CLÍNICAS

Puede darse el caso de que no se desarrolle osteonecrosis, entonces el protocolo propuesto por la AAOMS estará en función del tipo de bifosfonato que tenga prescrito el paciente:

Bifosfonatos intravenosos

Antes y durante los 3 primeros meses de tratamiento:

- Motivación e instrucciones/refuerzo de técnica de higiene oral para prevenir posibles focos sépticos.
- Llevar acabo terapia conservadora así como extracciones de dientes con pronóstico dudoso.
- Identificar y eliminar posibles traumas por prótesis

Durante el tratamiento:

- Revisión periódica y terapia conservadora si procede.
- En dientes con pronóstico incierto, llevar a cabo endodoncia.
- Interrupción del fármaco si las condiciones sistémicas lo permiten y el tratamiento lo requiere

Después del tratamiento

- Rehuir de tratamientos quirúrgicos
- Motivación en la higiene oral

Bifosfonatos orales

Antes del tratamiento

- Se podrá llevar a cabo cualquier tratamiento.
- Se podrán llevar a cabo cirugías en los primeros 3 años de tratamiento.

Durante el tratamiento:

- Sin factores de riesgo y tomando bifosfonatos desde hace menos de 4 años se podrá llevar a cabo cualquier tipo de tratamiento dental y quirúrgico.
- Más de 4 años de tratamiento o menos de 4 pero con factores de riesgo, se recomendará la interrupción del fármaco 2 meses antes de la cirugía si las condiciones sistémicas son favorables para ello retomándose cuando haya cicatrizado el hueso de forma completa.

Después del tratamiento

- Se podrán llevar a cabo cirugías de forma selectiva
- Motivación en la higiene oral.

3.OSTEONECROSIS DE LOS MAXILARES

3.1 RESEÑA HISTORICA

El término de osteonecrosis data de los años 50 donde se publican series de casos de pacientes de cáncer sometidos a radioterapia que tras el tratamiento desarrollaban lesiones óseas en los maxilares¹⁶. Dicho tratamiento, en la actualidad sigue produciendo muchas complicaciones a nivel oral ya que la isquemia que se produce de los maxilares, hace muy difícil la curación de los procesos infecciosos que a veces son inevitables en estos pacientes.

En el año 1982, se publicaron los primeros casos de osteonecrosis maxilar en pacientes desdentados en tratamiento con quimioterapia. Concretamente, se planteaba su origen tras una lesión en la mucosa por traumatismo de la prótesis removible¹⁷.

Los casos de osteonecrosis asépticas tras ostectomías mandibulares tras cirugías ortognáticas también se han descrito en la literatura; se han relacionado, sobretodo como complicación tras un error en la crugía por parte del cirujano¹⁸.

Ya en el año 2002, se publica un caso clínico de osteonecrosis de los maxilares por tratamiento con quimioterapia en una paciente con leucemia mielógena¹⁹; y, al año, se introduce el término actual de osteonecrosis de los maxilares tras el tratamiento con bifosfonatos ²⁰.

A pesar de que la osteonecrosis de los maxilares está exclusivamente relacionada con la cavidad oral, existen casos raros publicados en el conducto auditivo externo, la cadera, la tibia y fémur²¹.

La osteonecrosis de los maxilares se introduce en 2003 cuando se describen una serie de casos con 36 lesiones óseas en mandíbula y maxilar en pacientes a tratamiento con pamidronato o zoledronato²⁰.

3.2 DEFINICION

La American Society for Bone and Mineral Research (ASBMR) definió osteonecrosis maxilar como:

“Presencia de hueso expuesto en la región maxilo-facial que no cura tras 8 semanas desde la identificación de la lesión, en un paciente que no ha recibido previamente radioterapia en la región pero que tiene una historia de tratamiento anterior o actual con bifosfonatos”^{22,23}.

Esta definición fue matizada en 2014 por La American Association of Oral and Maxilofacial Surgeons (AAOMS) quedando de la siguiente manera: “presentar una historia de tratamiento anterior o actual con agentes antiresortivos o antiangiogénicos” cuando se llegó a la conclusión de que había otras sustancias como los anticuerpos monoclonales, denosumab, que podrían desencadenar esta patología y por tanto no eran solo los bifosfonatos los potenciales responsables del proceso. Siendo esta la última definición aceptada para la osteoradionecrosis por medicamento^{22,23}.

3.3 ETIOPATOGENIA

En cuanto a las diferentes hipótesis (Quintana-González et al., 2019) presumen que la existencia de una excesiva del remodelado óseo puede ser producido por los bifosfonatos o por otros potentes antirresortivos, como denosumab, fármaco también implicado en la ONM (osteonecrosis de los maxilares)²⁴.

Debido a que estos fármacos actúan sobre todo el esqueleto, de existir tal exceso de supresión del remodelado óseo, es posible esperar la existencia de alteraciones tanto en la cantidad de la DMO (densidad mineral ósea) como en la calidad del hueso en otras localizaciones²⁴.

Por su parte Comas-Calonge opinan que las bacterias juegan un papel fundamental en la fisiopatología de BRONJ (osteonecrosis maxilar relacionada con bifosfonatos) y al parecer, están directamente involucradas en el desarrollo de lesiones necróticas y en la inhibición de la regeneración epitelial sobre el hueso expuesto²⁵.

Una vez que están presentes las lesiones de BRONJ extendidas, los antibióticos sistémicos no pueden llegar al área afectada debido a la falta de vascularización. De hecho, los pacientes con BRONJ en estadios avanzados no mejoraran cuando se tratan solo con antibióticos, puesto es posible que se produzca una progresión de las lesiones²⁵.

Con relación a la implicación bacteriana, Picardo apoyan la hipótesis de que producen la destrucción de la barrera de queratina del epitelio bucal, razón que explicaría la necrosis ósea en los maxilares ante la presencia de placa bacteriana²⁶.

Aunque los mecanismos de osteonecrosis no han sido definidos, se sabe que fisiológicamente la exposición constante de los componentes del fluido crevicular en el espacio periodontal estimulan a la osteogénesis, en razón del existente metabolismo dinámico en los huesos maxilares por el estímulo crónico de la oclusión; dichos factores actúan como noxas, causando variadas respuestas inflamatorias, tanto fisiológicas como patológicas, por ejemplo: absceso periodontal, exodoncias, caries con afectación pulpar, etc²⁶.

Por último, Aghaloo afirma que la necrosis de huesos como el fémur suele ser de etiología vascular. La angiogénesis involucra la formación de nuevos vasos sanguíneos. El hueso se torna necrótico sin un riego sanguíneo eficiente, como ocurre con la mayoría de los tejidos, incluso en procesos patológicos²⁷.

Las terapias antiangiogénicas en la actualidad se utilizan considerablemente para reprimir la invasión tumoral y las metástasis, enfocadas a moléculas de señalización vascular como el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF)²⁷.

El ácido zoledrónico es un fármaco conocido que disminuye los niveles circulantes de VEGF en pacientes con cáncer in vivo y reduce la angiogénesis in vitro. Inhibe la proliferación e interfiere con la adhesión y migración de las células endoteliales humanas que se cree que interrumpe la invasión tumoral y las metástasis²⁷.

Adicionalmente, todos los bifosfonatos, particularmente los que contienen nitrógeno, inducen una importante disminución de la densidad de microvasos in vivo. El mayor inconveniente de los bifosfonatos es que al alterar la cantidad y calidad del hueso y su vascularización producen problemas de necrosis y consecuentemente infección, especialmente en la mandíbula²⁷.

3.4 PREVALENCIA E INCIDENCIA

La prevalencia de la osteonecrosis de los maxilares es variable según los autores consultados, rondando entre un 7-12%, aunque en artículos más recientes tiende a ser aún más elevada (18.6%) ²⁸.

En cuanto a los bifosfonatos intravenosos, sobre la bibliografía de series de casos, estudios de casos y controles y de cohortes, las estimaciones sobre la incidencia acumulada de MRONJ va desde 0,8 % a 12 % ²⁹.

Respecto a los bifosfonatos orales la eficacia clínica está demostrada, hecho que se refleja en más de 190 millones de prescripciones en todo el mundo de estos fármacos. A pesar de que hay descritos casos de osteonecrosis, estos pacientes tienen un riesgo considerablemente menor para MRONJ que los pacientes con cáncer tratados con bifosfonatos mensuales intravenosos³⁰.

Según la base de datos del fabricante del alendronato (Merck), la incidencia de MRONJ se calculó en 0.7/100.000 personas/años de exposición ³¹. Esto se deriva del número de informes (no confirmado) de los casos que se consideraban como MRONJ dividido por el número de pastillas de alendronato prescritos desde la aprobación de la droga. Si bien esta es la mejor información disponible hasta la fecha, puede haber un sesgo en la recogida y validez de esos datos.

En Australia, se estima que la incidencia de BRONJ para los pacientes tratados semanalmente con alendronato oscila entre 0,01-0,04% ³².

Felsenberg registró una prevalencia de BRONJ entre los pacientes tratados con bisfosfonatos para la osteoporosis del 0,00038%, basado en los informes de tres casos en el Registro Central Alemán de Necrosis Mandibular ³³.

3.5 CARACTERISTICAS CLINICAS

El signo más común de BRONJ (osteonecrosis maxilar asociada a bifosfonatos) es la exposición ósea, como se puede observar en la figura. Los pacientes suelen manifestar a menudo dolor, hipoestesia, parestesia, fístula, absceso, hinchazón y trismo. En sus últimas etapas, BRONJ suele presentarse como una mandíbula necrótica infectada, mucosa oral ulcerada e inflamada, tractos sinusales crónicos, deformidad facial o alteración fonética, la deglución y la alimentación³⁴

Fig 4.



Fig 4 .

Arbildo-Vega et al., concuerda con Ruggiero et al., en que BRONJ (osteonecrosis maxilar asociada a medicamentos) puede mantenerse asintomática por varias semanas o meses y, frecuentemente, se identifica cuando existe exposición ósea (hueso de color blanco amarillento) en la cavidad bucal³⁵.

El diámetro de la exposición ósea varía entre 0,5 – 2 cm, con la singularidad de que es habitual que sean varias las zonas expuestas simultáneamente en un mismo paciente. Las lesiones se transforman en sintomáticas cuando se produce una infección secundaria o un

trauma en el tejido blando, causado por la superficie irregular del hueso expuesto³⁵.

Otros signos y síntomas son: odontalgia no odontogénica, dolor sinusal, alteración de la función neurosensorial, pérdida de piezas dentarias sanas, inflamación de tejidos blandos, disestesias, ineficiente cicatrización tisular, dolor inespecífico, trismo, linfadenopatía regional³⁵.

3.6 FACTORES DE RIESGO

3.6.1 FACTORES LOCALES

A) Cirugía dentoalveolar

Extracciones

Implantes dentales

Cirugía periapical

Cirugía periodontal

Los pacientes con cáncer tratados con bisfosfonatos intravenosos que se someten a procedimientos dentoalveolares tienen de 5 a 21 veces más riesgo de BRONJ que los pacientes con cáncer tratados con bisfosfonatos intravenosos que no se someten a procedimientos dentoalveolares³⁴.

B) Anatomía Local

Mandibular

- Torus lingual
- Cresta milohioidea

Maxilar

- Torus palatino

Las lesiones se encuentran con mayor frecuencia en la mandíbula que el maxilar superior (2:1) y más frecuentemente, en áreas con mucosas

finas que recubren las prominencias óseas, tales como torus, exostosis óseas y el reborde milohioideo^{22,23}.

C) Enfermedades orales concomitantes: abscesos dentales o periodontales²².

3.6.2 Factores sistémicos y demográficos

A) La edad: la edad avanzada se asocia a una mayor prevalencia de MRONJ.

B) El sexo: estadísticamente no se ha relacionado con un mayor riesgo de osteonecrosis.

C) La raza: la raza caucásica tiene un mayor riesgo de MRONJ comparado con la raza negra.

D) Diagnóstico de cáncer con o sin osteoporosis: el tipo de malignidad no está

estadísticamente asociado con mayor riesgo de MRONJ, aunque la presencia de metástasis ósea presenta relación según el artículo de Wessel ($P=0.051$)²⁰. Sí se relaciona con mayor riesgo de osteonecrosis, los tratamientos coadyuvantes en estos pacientes como los agentes quimioterapéuticos (ciclofosfamida), la eritropoyetina y los esteroides^{22,23}.

E) Tabaco y alcohol: existe una posible relación con el tabaco, pero no con el alcohol según el estudio de Wessel.

F) Factores genéticos: se ha demostrado que los polimorfismos en la farnesil pirofosfato sintetasa o en el citocromo del gen P450 CYP2C8 incrementan el riesgo de MRONJ en los pacientes tratados con bifosfonatos intravenosos³²⁻³⁴.

G) Otros: la diálisis renal, hemoglobina baja, obesidad y diabetes son variables relacionadas con la MRONJ ^{29,31,35}.

3.6.3 Factores relacionados con el fármaco

A) Potencia del bifosfonato: los bifosfonatos intravenosos presentan una mayor potencia que los orales¹⁹.

B) Duración del tratamiento: a mayor duración del tratamiento, mayor riesgo de MRONJ¹⁹.

3.7 ESTADIOS DE LA OSTEONECROSIS O MRONJ

Los estadios descritos inicialmente por Ruggiero se han ido modificando y adaptando para clasificar a los pacientes con mayor precisión ²⁹.

3.7.1 Paciente de Riesgo

Sin lesiones necróticas aparentes en pacientes asintomáticos a tratamiento con bifosfonatos orales o intravenosos.

3.7.2 Estadio 0

Pacientes sin evidencia clínica de necrosis ósea, pero con síntomas no específicos o hallazgos clínicos y radiográficos.

A) Síntomas

- Odontalgia sin causa odontogénica.
- Dolor a nivel mandibular que puede irradiarse a la región de la articulación temporomandibular.
- Dolor sinusal, que puede estar asociado con la inflamación y engrosamiento de la pared del seno maxilar.
- Alteración en la función neurosensorial.

B) Hallazgos Clínicos

- Pérdida dentaria sin causa periodontal
- Fístula periapical o periodontal que no está asociada a una necrosis pulpar por caries

C) Hallazgos Radiográficos

- Reabsorción ósea no atribuible a enfermedad periodontal crónica.
- Cambios en el trabeculado y densidad ósea y resistencia a la curación del alveolo postextracción.
- Ensanchamiento/oscorecimiento del ligamento periodontal.
- Estrechamiento del canal del nervio dentario inferior.

Estos hallazgos no específicos, que caracterizan el Estadio 0, pueden ocurrir en pacientes con una historia previa de estadios más avanzados donde la enfermedad ha curado y no tienen ninguna evidencia clínica de hueso expuesto.



Estadios ONM. A) Estadio 1 B) Estadio 2 C) D) Estadio 3.

3.7.3 Estadio 1

Exposición ósea asintomática sin signos clínicos de inflamación e infección.

3.7.4 Estadio 2

Exposición ósea con infección acompañada de dolor, eritema o inflamación de la mucosa, con o sin supuración.

3.7.5 Estadio 3

Exposición ósea asociada a dolor, inflamación e infección y una o más de las siguientes complicaciones:

- Hueso necrótico expuesto más allá de la región alveolar, como el borde inferior de la rama mandíbular, seno maxilar o cigomatico.
- Fractura patológica.
- Comunicación oro-antral y oro-nasal.
- Fístula extraoral.

3.8 DIAGNOSTICO

Según la Sociedad Española De Cirugía Oral Y Maxilofacial (SECOM) la osteonecrosis suele presentarse en pacientes que han llevado tratamiento con bifosfonatos orales durante más de tres años, con un tiempo medio de consumo de 5 años. Por el contrario, el tiempo de utilización de los pacientes con osteonecrosis en relación con los bifosfonatos intravenosos puede ser inferior a 1 año (9 meses aproximadamente para el ácido Zoledrónico y 14 meses para el Pamidronato), debido a su mayor toxicidad ³⁵.

Por otra parte, Otto et al., establecen el diagnóstico de osteonecrosis de los maxilares basándose en los siguientes parámetros: tratamiento actual o anterior con bifosfonatos, denosumab o terapia antiangiogénica; un área de hueso expuesto que se pueda explorar a través de al menos una fístula intraoral o extraoral que ha persistido durante más de 8 semanas; y sin historia de radioterapia o enfermedad metastásica de la mandíbula ³⁶.

3.8.1 Diagnóstico Clínico ³⁷

A) Signos clínicos mayores.

- Hueso necrótico expuesto en cavidad oral.

B) Signos y síntomas clínicos menores.

- Absceso.
- Desplazamiento de fragmentos mandibulares.
- Fístula intra-extra oral.

- Deformidad mandibular
- Hipoestesia/parestesia labial
- Fístula gingival o de mucosas
- Excreciones a nivel nasal
- Alveolo postextracción sin curar
- Excreción purulenta
- Expulsión espontánea del sequestro óseo
- Movilidad dental
- Inflamación local
- Dolor óseo y dental
- Trismus

3.8.2 Diagnóstico Radiográfico/Tomográfico ³⁷

A) Signos iniciales.

- Fractura de las corticales.
- Esclerosis de la médula ósea focal.
- Engrosamiento de la lámina dura.
- Persistencia del alveolo postextracción.
- Engrosamiento trabecular.

B) Signos tardíos

- Osteoesclerosis difusa

- Fístula oro-antral
- Osteolisis extendida al suelo sinusal
- Osteoesclerosis de huesos adyacentes (cigomático y paladar duro)
- Fractura patológica
- Reacción periódica
- Prominencia del canal del nervio dentario inferior
- Sinusitis

3.8.3 Pruebas complementarias

También son pruebas diagnósticas el estudio histopatológico y el cultivo microbiológico del área de supuración. La realización de un antibiograma es de gran ayuda ya que estos pacientes serán tratados con antibióticos en tiempos prolongados y es bueno conocer el espectro bacteriano existente y la sensibilidad de esos microorganismos a los diferentes antibióticos disponibles.

3.8.3.1 Estudio Histopatológico

Yoneda et al., 2017 describe que el principal hallazgo histopatológico de BRONJ (osteonecrosis maxilar asociado a medicamentos) se caracteriza por osteomielitis crónica acompañada de osteonecrosis³⁸.

En los defectos de BRONJ, hay osteoclastos de mayor tamaño que se desprenden de las superficies óseas, lo que se ve de manera similar en los huesos. El hueso trabecular presenta líneas óseas en forma de

mosaico con aumento de espesor y disminución de la densidad de osteones³⁸.

Las vistas histológicas se comparan a las de los huesos en los que la resorción ósea es reprimida por bifosfonatos. Las trabéculas con inflamación activa, evidencian una extensa reabsorción ósea osteoclástica con lagunas de reabsorción. Se ha relacionado a las colonias de Actinomyces con huesos necróticos en lesiones de osteonecrosis maxilar, lo que sugiere la posibilidad de que cumplen un papel en la patogenia de BRONJ ³⁸ FIG.

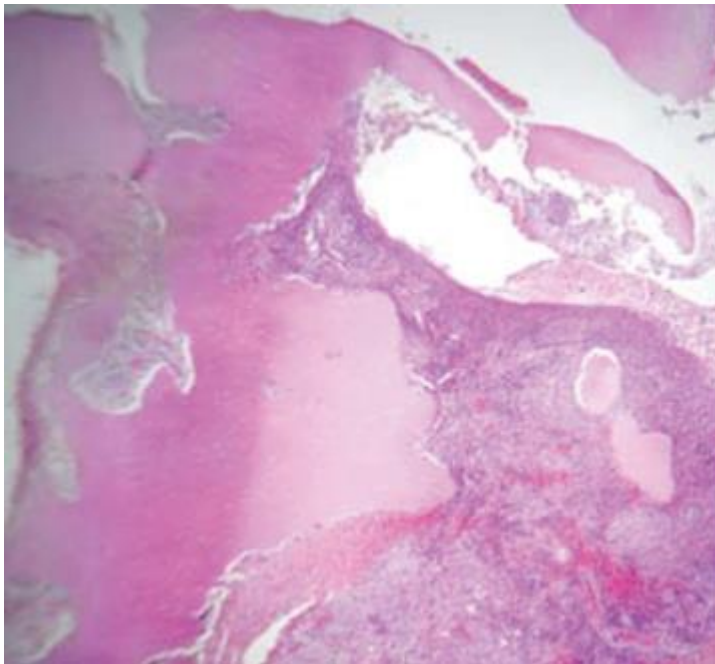


Figura Histopatológica

3.8.3.2 Pruebas de Laboratorio

Basándose en el biomarcador de recambio óseo Awad et al., 2019 sugieren utilizar pruebas de los niveles séricos del telopéptido de

reticulación C-terminal (CTX). Durante la reabsorción ósea, el colágeno tipo I se degrada, emitiendo CTX, por lo que cuando un bifosfonato suprime el recambio óseo, se espera que el nivel de CTX descienda³⁹.

Los niveles de CTX en ayunas superiores a 150 picogramos por mililitro se asociaron con un riesgo mínimo, 100 a 150 pg / mL con riesgo moderado y 100 pg / mL con alto riesgo de desarrollar osteonecrosis después de procedimientos invasivos de la cavidad bucal. Por consiguiente, los médicos no deben realizar cirugías en pacientes con niveles de CTX inferiores a este límite. Se puede optar por la suspensión de la terapia de bifosfonatos hasta que se alcance un nivel de CTX de 150 pg / ml o más³⁹.

3.8.3.3 Cultivos y Antibiogramas

La colonización bacteriana, es habitual en las lesiones de hueso expuesto. En muchos de los casos, son aislados especialmente Actinomyces y Estreptococos. Con menor frecuencia se han aislado especies como: Candida, Estafilococos, Klebsiella, Eikenella, Haemophilus, Fusobacterium y Escherichia. Debido a que estos pacientes habitualmente deben ser sometidos a largos periodos de antibioterapia, es apropiado conocer qué tipo de microorganismos se desarrollan en la superficie ósea expuesta y a que antibióticos son susceptibles⁴⁰.

3.9 Diagnóstico Diferencial

El diagnóstico de osteonecrosis de los maxilares relacionada con bifosfonatos es principalmente clínico, pero los hallazgos radiológicos representan información suplementaria para establecer el diagnóstico y el estadio de la enfermedad. Existen varias patologías que podrían coincidir con la imagen radiográfica de osteonecrosis; entre ellas, las más frecuentes son: osteomielitis, osteorradionecrosis (si hay historial de terapia de radiación), sinusitis, enfermedades periodontales, lesiones cariosas, patología periapical, lesiones fibro-óseas, linfadenopatías, entre otras ⁴¹.

3.10 TRATAMIENTOS

3.10.1 Tratamiento de la Osteonecrosis por Estadios.

Favia et al., 2016, sugieren que los pacientes con osteonecrosis de los maxilares asociado a bifosfonatos en estadios I y II deben ser tratados con un enfoque conservador para prevenir la evolución de las lesiones y reducir las complicaciones relacionadas con la infección crónica.

Dichos tratamientos comprenden desbridamiento conservador del sequestro óseo, irrigación local con povidona yodada, enjuague diario con colutorio de clorhexidina al 0,12%, antibioticoterapia y control del dolor. En los casos de lesiones en estadio III, está indicada la resección marginal o el desbridamiento quirúrgico con el propósito de eliminar el hueso necrótico.

(Mawardi & Woo, 2015) (Cortés-Motta & Grisales, 2016, pp. 65-77) plantean enfoques terapéuticos basados en la gravedad del defecto óseo.

- **Estadio I:** Asintomático, sin exposición ósea. El tratamiento consiste en enjuagues antimicrobianos y observación. Enjuague bucal (clorhexidina al 0,12%, 3 veces al día). Educación, motivación e instrucción en higiene oral.
- **Etapa 2:** Dolor e infección con hueso expuesto. El tratamiento debe ser en base a enjuagues antimicrobianos (clorhexidina al 0,12%, 3 veces al día). Tratamiento sistémico con antibióticos y observación. Educación, motivación e instrucción en higiene oral.
- **Etapa 3:** Compromiso más extenso, con dolor e infección presente, y con exposición ósea. Tratamiento con enjuagues antimicrobianos (clorhexidina al 0,12%, 3 veces al día, antibióticos y

observación. Es necesaria la recesión ósea o en casos muy extremos mandibulectomía. Educación e instrucción en higiene oral.

3.10.2 Tratamiento Conservador.

El tratamiento no quirúrgico de BRONJ (osteonecrosis maxilar asociada a medicamentos) tiene como objetivo mejorar el defecto óseo y prevenir su progresión. Las alternativas no quirúrgicas implican el uso de enjuagues bucales antimicrobianos, limpieza local de huesos y fístulas, control del dolor, administración sistémica de antibióticos y apoyo nutricional cuando sea preciso.

En presencia de hueso expuesto, el desbridamiento superficial es recomendado para reducir los bordes afilados y mitigar la irritación de los tejidos blandos. Incluso en los casos en los que está indicada la cirugía, el tratamiento no quirúrgico antes y después de la cirugía es significativo. Como la cirugía no está indicada para todos los estadios de osteonecrosis maxilar, se necesita más investigación para determinar los métodos más apropiados de tratamiento no quirúrgico (Kishimoto et al., 2019).

3.10.3 Tratamiento Farmacológico

De manera general (Bermúdez, 2015) describe el uso de fármacos en la terapia de la osteonecrosis de los maxilares. El uso de analgésicos para mitigar el dolor crónico, indicados solos o acompañados de los enjuagues en todos los estadios cuando los signos y síntomas son evidentes. Los antifúngicos, debido a que se ha encontrado proliferación de especies de *Cándida* en algunos cortes histológicos de hueso expuesto por osteonecrosis maxilar. En estos casos, se ha demostrado la susceptibilidad a la colonización de estos organismos

orales saprofitos, que aparecen cuando existe un sistema inmunológico deficiente y cuando se altera la flora normal.

(Beth-Tasdogan et al., 2017) sugieren pentoxifilina y α - tocoferol en combinación con terapia antimicrobiana como opciones alternativas para el tratamiento. La pentoxifilina es un derivado de la metilxantina y un inhibidor de la fosfodiesterasa que mejora el flujo sanguíneo incrementando la flexibilidad y vasodilatación de los eritrocitos, además modula la actividad inmunológica; el α -tocoferol posee propiedades antioxidantes; la pentoxifilina y el α -tocoferol pueden cumplir un papel importante en la estimulación de la cicatrización de heridas.

(Atanes-Bonome et al., 2014) mencionan los antibióticos utilizados para el tratamiento de osteonecrosis de los maxilares asociado a medicamentos para evitar que se produzca la infección o que progrese en el hueso necrótico expuesto si ya se encuentra establecida. De primera elección: Amoxicilina 500mg/6h, oral, Penicilina V- K 500mg/6h, oral, Amoxicilina/ácido clavulánico 2.000/125mg/12h, oral. Para pacientes alérgicos a la penicilina: Ciprofloxacino 500mg/12h, oral, Levofloxacino 500mg/24h, oral, Eritromicina 400mg/8h, oral, Azitromicina 250mg/24h, oral, Clindamicina 300mg/8h, oral y Doxiciclina 100mg/24h, oral. Si la infección es resistente o muy sintomática se añade al tratamiento previo Metronidazol 500mg/8h, oral.

3.10.4 Tratamiento Quirúrgico.

Llegados a este punto, (Ristow et al., 2015) aceptan que se requiere terapia quirúrgica cuando se encuentra tejido necrótico crónico, puesto que el tejido muerto interfiere con la cicatrización de heridas. Se ha sugerido dos enfoques quirúrgicos: desbridamiento y resección. El desbridamiento consiste en un legrado óseo para reducir, pero no

eliminar completamente el hueso necrótico. A diferencia de la resección que implica una extracción calculada de hueso necrótico con un margen óseo basado en imágenes preoperatorias. El desafío y la limitación de ambas técnicas quirúrgicas es la definición de los márgenes exactos del defecto óseo. Se debe evitar la toda costa la eliminación deliberada o innecesaria de hueso sano para asegurar que la mandíbula no se debilite y para incrementar las posibilidades de rehabilitación.

Contrario a esto, (Ferreira et al., 2017) citan a Marx y no recomiendan el desbridamiento en el tratamiento quirúrgico de osteonecrosis, afirmando puede provocar exposición ósea, empeoramiento de los síntomas y aumento riesgo de fractura en los maxilares. Según ellos, la cirugía está indicada cuando el tratamiento conservador no ha tenido éxito o cuando las lesiones son progresivas y sintomático. También dicen que cuando se realiza un tratamiento quirúrgico, se debe considerar que la vascularización ósea es insuficiente y cualquier intervención quirúrgica es condicionada, lo que puede aumentar las áreas de exposición ósea, además de ser una puerta de ingreso para los microorganismos.

3.11 Complementos del Tratamiento

3.11.1 Terapia de Oxígeno Hiperbárico.

TOHB (terapia de oxígeno hiperbárico) utiliza numerosos principios fisiológicos de cómo reaccionan los gases y el oxígeno bajo ajustes de presión. Existe una interrelación entre la concentración de oxígeno en solución y el gradiente de difusión. El aumento de la concentración de oxígeno en la solución da como resultado el aumento del gradiente de difusión para el abastecimiento a los tejidos más profundos, lo que conforma la base de la TOHB. En TOHB, el nivel de oxígeno se amplifica, aumentando la tensión de oxígeno en los tejidos. Al finalizar el tratamiento, esta tensión se reduce y posibilita una inundación de neutrófilos. En consecuencia, el aumento de oxígeno disuelto generado por TOHB tiene la capacidad de alterar las respuestas de los tejidos. En ciertos casos, puede prevenir la muerte o la amputación de miembros. La TOHB se ejecuta comúnmente a una tasa de compresión de 0.067 ATA/min (6.8 kPa /min), (Re et al., 2019).

En cuanto a sus beneficios (Fliefel et al., 2015) justifican su efectividad asegurando que promueve una mayor cicatrización de heridas, reducción de edema e inflamación, movimiento de células madre y moderación de la supresión del recambio óseo por bifosfonatos. Recientemente los estudios han revelado que la THBO también genera especies reactivas de oxígeno y de nitrógeno reactivo, que influyen en el proceso de señalización fundamental para la cicatrización de heridas.

3.11.2 Plasma Rico en Fibrina

En definitiva (Choukroun & Ghanaati, 2018) opinan que los desarrollos recientes en biología celular y molecular han aumentado la asimilación de los procesos de cicatrización y regeneración de heridas. De esta manera, se evidenció el indiscutible papel de los leucocitos y sus subgrupos como protagonistas para modular las fases durante la cicatrización de heridas. Se sabe que las plaquetas y la red de fibrina, desempeñan un papel importante en el proceso de cicatrización de heridas. Los leucocitos participan en la angiogénesis y la linfogénesis, mientras que la red de fibrina es un factor esencial en las primeras etapas de la cicatrización de heridas, por sus efectos sinérgicos con las plaquetas y su función como reservorio de citosinas.

(Pispero et al., 2019) explican que una gran ventaja del PRF (plasma rico en fibrina) es que es estrictamente autólogo, produce una reacción inmunológica mínima y contiene una mezcla de plaquetas, leucocitos, factores de crecimiento y citocinas originarias del paciente. El PRF puede estimular el proceso de curación tanto en términos de regeneración de tejido óseo al promover la osteogénesis dentro del sitio de la extracción como en términos de regeneración de tejido blando al fomentar la re epitelización. Asimismo, al suturar la membrana PRF sobre el alveolo de extracción se logra el cierre completo de la herida, lo que es ampliamente recomendado para minimizar la contaminación bacteriana. Esto último se puede obtener sin realizar colgajos mucoperiósticos que pudieran incrementar la morbilidad postoperatoria del paciente. El uso de PRF, en definitiva, disminuye la invasividad del procedimiento quirúrgico, que se limita a la extracción atraumática del diente.

3.11.3 Plasma Rico en Plaquetas

(Steller et al., 2019) mencionan que varios estudios han demostrado que tanto el plasma rico en plaquetas (PRP) promueve el asentamiento, la adhesión, la proliferación y la migración de los osteoblastos en virtud de las altas concentraciones de factores de crecimiento como PDGF (factor de crecimiento derivado de plaquetas), TGF (factor de crecimiento transformante beta) e IGF (factor de crecimiento insulínico) que conducen a una mejor cicatrización de heridas. Por ejemplo, el PDGF es un potente estímulo para la quimioatracción de osteoblastos derivados de huesos humanos en diferentes etapas de diferenciación, TGF- β 1 (factor de crecimiento transformante beta 1) es una proteína reguladora implicada en la remodelación ósea y curación de fracturas, VEGF (factor de crecimiento endotelial vascular) respalda la curación ósea al estimular estructuras vasculares.

(Salgado-Peralvo et al., 2017) destacan las características del plasma rico en plaquetas:

- La distribución de la malla de fibrina tiene una estructura tetramolecular.
- Las uniones bilaterales que se forman debido a las altas concentraciones de trombina determinan una malla con una estructura muy rígida.
- Es usado como una capa de fibrina transitoria añadida en el sitio quirúrgico.
- Libera rápidamente los factores de crecimiento y su matriz desaparece pronto (durante las primeras 4h).
- Una gran parte de su contenido plaquetario se disuelve rápidamente en el lecho quirúrgico.

- Es un adyuvante transitorio, costoso que necesita una técnica lenta y tediosa.
- Precisa el uso de anticoagulantes.

3.11.4 Teriparatida

Recientemente, (Yu & Su, 2020) la han considerado como el primer agente anabólico aprobado por la FDA (Federal Drug Association); es una forma de proteína recombinante de la hormona paratiroidea (PTH). La teriparatida podría promover la formación y resorción ósea, por ende, podría reducir la incidencia de fracturas en mujeres con osteoporosis posmenopáusia. Adicionalmente, la teriparatida puede ayudar a mejorar los síntomas de osteonecrosis de los maxilares. Posee una regulación bidireccional sobre el recambio óseo: una dosis alta y la administración continua podrían estimular la absorción ósea e inhibir la formación de hueso, mientras que una administración esporádica y en dosis bajas podría estimular la formación de hueso.

3.11.5 Terapia Láser de Baja Frecuencia

La TLBF (terapia láser de baja frecuencia) tiene efectos antiinflamatorios estimulando la actividad de macrófagos produciendo reducción del edema local. El espasmo vascular se ha relacionado con una serie de condiciones dolorosas resultado de la isquemia tisular que se presenta en la osteonecrosis maxilar y se ha demostrado que la TLBF induce una pronta reducción en la tensión isométrica del músculo liso vascular. Asimismo, la TLBF estimula la producción del factor de crecimiento de fibroblastos básicos (bFGF), polipéptido multifuncional que induce la proliferación y diferenciación de fibroblastos, incremento

en la síntesis y liberación de endorfinas endógenas, provocando una disminución del dolor. Por otra parte, la TLBF promueve la proliferación de osteoblastos, la formación de colágena, regeneración ósea e incrementa la síntesis enzimática. Debido a todo lo mencionado, se ha demostrado que favorece la cicatrización de heridas, la regeneración nerviosa y la epitelización (Madrigal et al., 2019).

3.11.6 Ozonoterapia

(Cicconetti et al., 2016) mencionan que el uso de ozono/oxígeno en la terapia de osteonecrosis de los maxilares fue introducido en 2007. Entre sus beneficios terapéuticos se destacan: efectos bactericidas y virustáticos, poder antioxidante y bioestimulante. La efectividad en la cicatrización de heridas, la circulación sanguínea, la respuesta inmunológica y el poder microbicida, convierten a esta molécula en una opción terapéutica para muchas enfermedades. Varios estudios afirman que el ozono puede estimular la revascularización; en algunos casos, la eliminación del secuestro óseo lleva a la curación completa, sin necesidad de otro tratamiento (incluida la cirugía). La aplicación local de la mezcla de oxígeno y ozono conduce a una considerable reducción de los signos de infección e inflamación.

También proporciona una curación más rápida y eficiente de los tejidos en el período postoperatorio.

3.12 Protocolo de Atención para Pacientes con Tratamiento de Bifosfonatos

Basados en la información proporcionada por (Ruggiero et al., 2014) y (Rosella et al., 2016), se ha establecido un protocolo de atención para pacientes con tratamiento de bifosfonatos.

3.12.1 Antes de Iniciar la Terapia con Bifosfonatos

- Comunicarse con el médico tratante para monitorear al paciente y considerar una alternativa de tratamiento acorde con sus necesidades.
- Se recomienda un enfoque preventivo.
- Promover hábitos alimenticios saludables para minimizar los riesgos en la salud oral (evitar el alcohol y el tabaco).
- Educación del paciente: informar la importancia de mantener una buena higiene dental para evitar futuras complicaciones.
- Motivación: recomendar técnicas de cepillado de acuerdo a su estado gingival, uso de hilo dental, enjuague con clorhexidina y en caso de ser necesario, cepillo interdental.
- Examen odontológico completo, incluyendo examen periodontal y radiografías (ortopantomografía y serie periapical).
- Identificar infecciones agudas o zonas de potencial infección para evitar exacerbaciones durante la terapia.
- Férulas de estabilización periodontal para dientes con movilidad de grados 1-2 en pacientes con buena higiene dental.

- Exodoncia de piezas dentales en mal estado que requieran tratamiento complejo con poca expectativa de éxito, mínimo 3 meses antes de la terapia con bifosfonatos para evitar tratamientos futuros.
- En caso de la utilización de prótesis removibles, evaluar su estado para asegurarnos de que no provoque traumatismos o laceraciones.
- Rehabilitación de los las piezas dentales que lo requieran con técnica conservadora.

3.12.2 Pacientes con Tratamiento de Bifosfonatos intravenoso

Pacientes con Tratamiento de Bifosfonatos intravenoso

- En lo posible, evitar procedimientos invasivos como extracciones y colocación de implantes.
- Profilaxis dental, evitando lacerar los tejidos blandos.
- Control de caries mediante odontología restauradora conservadora.
- Los dientes con movilidad de grados 1 a 2 deben ferulizarse en lugar de extraerse solo en ausencia de lesiones pulpares o periodontales.
- En caso de presentar una pieza dental con mal pronóstico, se debe considerar la extracción de la corona y tratamiento endodóntico de la raíz con el mínimo traumatismo periapical previa profilaxis antibiótica.
- Aliviar áreas de trauma mucoso, si presenta prótesis removible.

- Evaluaciones dentales periódicas, de esta manera se podrá realizar un diagnóstico oportuno en caso de presentar signos de osteonecrosis de los maxilares.
- Evaluaciones odontológicas cada 3-6 meses.

Pacientes con Tratamiento de Bifosfonatos Orales

- Informar el posible riesgo de desarrollar osteonecrosis, especialmente a los pacientes cuyo tratamiento supera los 4 años.
- Si las condiciones sistémicas lo permiten, se puede considerar la interrupción del tratamiento durante el periodo de 2 meses antes y 3 meses después del procedimiento invasivo que se vaya a realizar.

Pacientes con Menos de 4 Años de Tratamiento con Bifosfonatos Orales y sin Riesgo Clínico.

- Se pueden realizar los procedimientos comunes.
- Si se va a realizar un tratamiento de implantes, es necesario informar al paciente la posible falla del implante a largo plazo.
- En caso de tratamiento invasivo, es aconsejable el uso de enjuague de clorhexidina previamente.
- Todo tratamiento necesita previo consentimiento informado.
- Las vacaciones farmacológicas son una buena opción si el paciente no presenta enfermedades concomitantes.
- Controles periódicos.

- Se pueden incluir biomateriales que optimicen la cicatrización, por ejemplo, el PRF (plasma rico en fibrina).

Pacientes con Menos de 4 Años de Tratamiento con Bifosfonatos Orales y Corticosteroides o Agentes Antiangiogénicos

- En caso de ser necesario un procedimiento quirúrgico, considerar las vacaciones farmacológicas mínimo 2 meses antes y hasta que se produzca la curación ósea.
- Para tratamientos invasivos, prescribir antibioterapia y clorhexidina 2 días antes.

Mantener la antibioterapia 1 semana y clorhexidina 2 meses.

- La utilidad del CTX (telopéptido C-terminal del colágeno tipo I), que con valores superiores a 150 pg/mL, puede ser una excelente opción para predecir el riesgo del desarrollo de osteonecrosis, sin embargo, se necesita más evidencia científica.
- Controles odontológicos semestrales clínico e imagenológico.
- Debe realizarse una ortopantomografía cada 6 a 12 meses para detectar signos radiográficos de osteonecrosis.

Pacientes con Más de 4 Años de Tratamiento con Bifosfonatos Orales con/sin Terapia Concomitante.

- En caso de ser necesario un procedimiento quirúrgico, considerar las vacaciones farmacológicas mínimo 2 meses antes y hasta que se produzca la curación ósea.

- Controles odontológicos periódicos. Seguimiento radiológico cada 6 o 12 meses para detectar signos de osteonecrosis.

Después el Tratamiento con Bifosfonatos

- Controles periódicos cada 6 meses.
- Realizar los tratamientos que fueron aplazados.

3.12 PREVENCIÓN

La comunidad científica internacional en común consenso determina la importancia de las medidas preventivas²¹ como la mejor estrategia terapéutica frente a pacientes en tratamiento con agentes antiresortivos. Así como que no se conoce una terapia completamente efectiva para el tratamiento de patología en cuestión²⁴.

Teniendo en cuenta esto, aquellos pacientes que deban ser tratados de forma continuada o eventual con este tipo de fármaco tendría que pasar por la consulta del odontólogo para una revisión exhaustiva de su cavidad oral previa al tratamiento con antiresortivos²¹, sabiendo que hay determinados tratamientos más invasivos que de ser necesario llevarlos a cabo, deberá transcurrir un periodo de un año antes de comenzar con la terapia de bifosfonatos como es el caso de la colocación de implantes o los tratamientos de conductos.

Si el paciente es portador de prótesis removible o se le va a colocar una debemos asegurarnos que los bordes de la misma no supongan un riesgo de lesión de las mucosas.

Hay autores que defiende la predictibilidad del desarrollo de osteonecrosis por consumo de bifosfonatos mediante biomarcadores séricos, determinándose esa susceptibilidad con un test de laboratorio (la prueba del telopéptido C-terminal)¹³ aunque las publicaciones más recientes refutan esa posibilidad y dejan la puerta abierta al estudio de biomarcadores angiogénicos y endocrinos, siendo estos los que tendrían verdadero valor predictivo²⁵.

3.12.1 Antes de iniciar el tratamiento

(Handforth et al., 2018) recomiendan un examen odontológico minucioso y realizar procedimientos preventivos antes de la administración de bifosfonatos. Es importante recomendar a los pacientes que mantengan una buena higiene bucal. Si es posible, los procedimientos dentales invasivos, como las extracciones dentales y los implantes, deben ser aplazados durante el tratamiento con bifosfonatos.

Sugerir el cepillado interdental mínimo dos veces al día para mejorar la salud bucal. Uso de dentífrico con flúor (5000 ppm). La minuciosa eliminación diaria de placa debe combinarse con el empleo de protectores bucales personalizados, es importante que incluyan reservorios en las regiones cervicales. Estos protectores van a servir para colocar fluoruro terapéutico en gel y usarlo toda la noche (no se elimina fácilmente con la saliva). Se aconseja esta combinación durante la noche o durante un par de horas en al menos tres veces por semana para ayudar a prevenir las caries (Patel et al., 2015).

3.12.2 Durante el Tratamiento de Bifosfonatos

(Bugueno & Migliorati, 2019) insisten en que los pacientes que reciben terapia antirresortiva, deben recibir evaluación odontológica completa y una revisión del historial médico antes de cualquier procedimiento. Es esencial conocer el historial médico general, incluidos los medicamentos, y las terapias farmacológicas concomitantes. Es importante saber la razón por la que el paciente está tomando el medicamento, cuánto tiempo ha estado en tratamiento, si ha recibido atención odontológica recientemente, si ha ocurrido alguna complicación previa en la cavidad oral y si se podría considerar la interrupción del tratamiento, La interrupción del tratamiento

antirresortivo debe ser una decisión médica basada principalmente en el riesgo de eventos relacionados con el tejido óseo. Por tanto, es necesario estar en contacto con el equipo médico del paciente.

4 RECOMENDACIONES

Procedimientos Endodónticos en Pacientes con Tratamiento de Bifosfonatos

(Rojas et al., 2015) sugieren las siguientes recomendaciones basadas en la literatura:

- El enjuague bucal con clorhexidina unos minutos antes de empezar del tratamiento podría reducir la carga bacteriana de la cavidad oral, y su objetivo sería reducir la bacteriemia ocasionada por cualquier traumatismo causado en el tejido blando.
- El uso de anestésicos con vasoconstrictores debe evitarse, porque los bifosfonatos ejercen una acción antiangiogénica.
- Evitar el uso de clamps; una alternativa puede ser el uso de cuñas para estabilizar el dique de goma.
- Minimizar el traumatismo apical al momento de la obturación del conducto.
- Evitar la permeabilidad del foramen para reducir el riesgo de bacteriemia.
- Prevenir la sobreobtención, puesto que pone en riesgo la efectividad del tratamiento, provocando irritación y citotoxicidad alrededor de los tejidos.

- Si varios dientes en el mismo paciente requieren ser tratados, deben programarse los procedimientos en una sola cita, si es posible, para emplear solo una cobertura antibiótica.
- No se recomienda el tratamiento de endodóntico quirúrgico y debe considerarse contraindicado, especialmente en los pacientes que están bajo tratamiento de bifosfonatos intravenosos.

Procedimientos Quirúrgicos en Pacientes con Tratamiento de Bifosfonatos

Diniz-Freitas & Limeres, califican una serie de medidas perioperatorias cuando es necesario el tratamiento quirúrgico, incluyen: enjuagues antisépticos inmediatamente antes de la intervención y hasta la cicatrización del alveolo, profilaxis antibiótica, alveoloplastia con cierre primario, fibrina o plasma rico en plaquetas, extracción atraumática con tracción ortodóncica, ozonoterapia, limitación del número de extracciones realizadas en cada sesión, entre otras.

Sin embargo, Tarantino et al. defienden que para sujetos tratados con bifosfonatos para la osteoporosis durante menos de 3 años que no tienen factores de riesgo individuales (enfermedades sistémicas, alcoholismo, uso de esteroides, tabaquismo), el riesgo de efectos adversos como consecuencia de procedimientos invasivos es bajo. En el caso de la cirugía en la cavidad bucal es imprescindible una antibioterapia de amplio espectro para prevenir la infección ósea.

Procedimientos de Rehabilitación en Pacientes con Tratamiento de Bifosfonatos.

Los implantes dentales y los bifosfonatos son tratamientos muy comunes en pacientes adultos. Sin embargo, hay que tomar en cuenta las consecuencias de colocar implantes dentales en pacientes con tratamiento de bifosfonatos. En particular los bifosfonatos intravenosos como zoledronato y pamidronato, son el grupo más fuerte de esta categoría. Es preciso mencionar que la frecuencia de osteonecrosis de los maxilares asociada a medicamentos es más alta después de la terapia con bifosfonatos intravenosos que después del tratamiento oral. Por consiguiente, no se considera la terapia con bifosfonatos orales como una contraindicación para la terapia con implantes; en cambio, no se recomienda la inserción de implantes dentales en pacientes que reciben bifosfonatos intravenosos (Matsuo et al., 2016).

No obstante, (Guimarães et al., 2017) relatan que, en implantología, hay informes de que promueven una posición efecto sobre la formación ósea periimplantación, mejorando el recambio óseo, además de mejorar la fijación de implantes osteointegrados en humanos. Con el objetivo de reducir los efectos causados por la administración sistémica de bifosfonatos, como esofagitis y osteonecrosis de los maxilares, se han analizado sistemas opcionales para entrega local del fármaco a través de la inmovilización del bifosfonato en la superficie del implante o por aplicar el fármaco directamente al quirófano, sitio antes de la inserción del implante.

En recientes estudios con animales se ha demostrado la existencia de un efecto positivo de los bifosfonatos en el hueso periimplantar. Una vez liberado el bifosfonato en la superficie del implante, reduce la actividad osteoclástica, alterando el recambio óseo en favor de la formación ósea y logrando una clara ganancia en la densidad ósea

local. Los procedimientos de implantes dentales cubiertos con bifosfonatos han sido probados exitosamente en ensayos clínicos aleatorizados con humanos. Sin embargo, no se ha podido eliminar el riesgo de osteonecrosis (Moreno-Sánchez et al., 2016, pp. 128-135).

5. CONCLUSIONES

Según la información obtenida con nuestra revisión podemos concluir que:

1-Es de gran importancia la identificación inmediata de los pacientes en tratamiento con bifosfonatos para ello será vital una correcta anamnesis, así como valorar posibles factores de riesgo asociados que pudieran favorecer la aparición de ONM.

2-El trabajo interdisciplinario odontólogo/especialista será crucial para la minimización de los riesgos, así como para la mejora en la calidad de vida del paciente en tratamiento con bifosfonatos.

3-Antes de iniciar el tratamiento con estos fármacos, el especialista debe dar información concreta al paciente sobre los riesgos y deberá remitirlo a la consulta del odontólogo para una revisión integral. El odontólogo explicará al paciente la necesidad de mantener la salud y poder evitar complicaciones en el futuro.

4-Una vez iniciado el tratamiento con estos fármacos, planificar con el paciente controles periódicos, incidiendo en la gran importancia del diagnóstico temprano ante cualquier patología que pudieran aparecer con el fin de evitar complicaciones.

5- Actualmente no existe forma de prever si se va a producir la ONM en un paciente en tratamiento con bifosfonatos. Tampoco existe terapia efectiva para la ONM por ello la prevención se considera la única arma que poseemos los odontólogos para hacerle frente.

6- Para el manejo de los pacientes afectados por ONM como opciones terapéuticas, el odontólogo seguirá un protocolo pormenorizado por

estadios (establecido por SECOM/AAOMS) que capacitará al profesional a abordar, en la medida de lo posible, esta patología.

6. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- 1- Watts NB. Treatment of osteoporosis with biphosphonates. *Rheum Dis Clin North Am* 2001; 27: 197-214.
- 2- Boivin GY, Chavassieux PM, Santora AC, Yates J, Meunier PJ. Alendronate increases bone strength by increasing the mean degree of mineralization of bone tissue in osteoporotic women. *Bone* 2000; 27: 687-94.
- 3- Raisz LG, Rodan GA. Pathogenesis of osteoporosis. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2003; 32: 15-24.
- 4- Bagger YZ, Tanko LB, Alexandersen P, Ravn P, Christiansen C. Alendronate has a residual effect on bone mass in postmenopausal Danish women up to 7 years after treatment withdrawal. *Bone* 2003; 33: 301-7.
- 5- Odvina CV, Zerwekh JE, Rao DS, Maalouf N, Gottschalk FA, Pak CYC. Severely suppressed bone turnover: a potential complication of alendronate therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 1294-301
- 6- Cyer B, Bauer DC. Oral biphosphonates and upper gastrointestinal tract problems: what is the evidence? *Mayo Clin Proc* 2002; 77: 1031-43.

- 7- Pelayo M, Agra Y. Bifosfonatos en la prevención de la osteoporosis de mujeres posmenopáusicas con baja masa ósea. *Med Clin (Barc)* 2004; 122: 304-10.
- 8- Delmas PD, Meunier PJ. The management of Paget's disease of bone. *N Engl J Med* 1997; 336: 558-66.
- 9- Rodino MA, Shane E. Osteoporosis after organ transplantation. *Am J Med* 1998; 104: 459-69.
- 10- Falk MJ, Heeger S, Lynch KA, Decaro KR, Bohach D, Gibson Ks, et al. Intravenous biphosphonate therapy in children with osteogenesis imperfecta. *Pediatrics* 2003; 111: 573-8.
- 11-16. Berenson JR. Treatment of hypercalcemia of malignancy with biphosphonates. *Semin Oncol* 2002; 29: 12-8.
- 12-17. Lugassy G, Shaham R, Nemets A, Ben-Dor D, Nahlieli O. Severe osteomyelitis of the jaw in long-term survivors of multiple myeloma: a new clinical entity. *Am J Med* 2004; 117: 440-1.
- 13- Olson KB, Hellie CM, Pienta KJ. Osteonecrosis of jaw in patient with hormone-refractory prostate cancer treated with zoledronic acid. *Urology* 2005; 66: 658.
- 14- Coleman RE. Biphosphonates for the prevention of bone metastases. *Semin Oncol* 2002; 29: 43-9.

- 15- Marx RE. Bisphosphonate-induced exposed bone (osteonecrosis/osteoperosis) of the jaws: risk factors, recognition, prevention and treatment. *J Oral Maxillofac Surg* 2005; 63(11):1567-75
- 16- Ruggiero SL. Osteonecrosis of the jaws associated with the use of bisphosphonates: a review of 63 cases. *J Oral Maxillofac Surg* 2004; 62 (5): 527-34
- 17- Bagan JV. Avascular jaw osteonecrosis in association with cancer chemotherapy. *J Oral Pathol Med* 2005; 34(2):120-3
- 18- Rogers MJ, Gordon NP, Benford HL, Coxon FP, Luckman SP, Monkkonen J, Frith JC. Cellular and molecular mechanisms of action of bisphosphonates. 2000; 15: 2961-2978
- 19- Rosen, C. J. (2020). The Epidemiology and Pathogenesis of Osteoporosis. En K.
- 20- Sinha, P. S., & Rosen, H. N. (2020). Clinical Pharmacology of Bisphosphonates. En M. Zaidi (Ed.), *Encyclopedia of Bone Biology* (pp. 579-589). Academic Press.
- 21- Leder, B. Z., & Wein, M. N. (Eds.). (2020). *Osteoporosis: Pathophysiology and Clinical Management*. Springer International Publishing. <https://doi.org/10.1007/978-3-319-69287-6>

- 22-Corral-Gudino, L., Tan, A. J., del Pino-Montes, J., & Ralston, S. H. (2017). Bisphosphonates for Paget's disease of bone in adults. The Cochrane Database of Systematic Reviews, 2017(12).
- 23-Martínez-Rodríguez, N., Rubio-Alonso, L. J., Leco-Berrocal, I., Barona-Dorado, C., & Martínez-González, J. M. (2015). Exodoncia en pacientes geriátricos con bifosfonatos. Avances en Odontoestomatología, 31(3), 173-179.
<https://doi.org/10.4321/S0213-12852015000300007>
- 24-Chukir, T., Liu, Y., & Farooki, A. (2019). Antiresorptive agents' bone-protective and adjuvant effects in postmenopausal women with early breast cancer. British Journal of Clinical Pharmacology, 85(6), 1125-1135.
<https://doi.org/10.1111/bcp.13834>
- 25-M. Mycek farmacología 2ªed, Mc Graw Hill 2004
- 26-Ocampo García, K. G., Barrera Franco, J. L., Robles Basilio, J., Díaz Villafañá, A. L., & García Delgado, L. A. (2017). Presentación inusual de osteonecrosis maxilar con invasión a seno. Caso clínico. Revista Odontológica Mexicana, 21(4), 267-272.
<https://doi.org/10.1016/j.rodMex.2018.01.008>
- 27-Vidal MA, Medina C, Torres LM, Seguridad de los bifosfonatos. Rev Soc Esp Dolor 2011; 1: 43-55.

- 28-.Valles Fernandez, R., Garcia Vicente, J. A., Franzi Siso, A., Muñoz Ortiz, L., Vilaró Jaques, L., & Bosch Peligero, M. (2018). Adecuación del tratamiento de la osteoporosis en prevención primaria. Estudio cuantitativo y cualitativo. *Atencion Primaria*, 50(1), 6-15.
<https://doi.org/10.1016/j.aprim.2017.01.00>
- 29-Rosini, S., Rosini, S., Bertoldi, I., & Frediani, B. (2015). Understanding bisphosphonates and osteonecrosis of the jaw: Uses and risks. 19(17), 9.
- 30-LAPIDUS FI. Cancer and osteonecrosis of the lower jaw following irradiation. *Stomatologija (Mosk)*. 1950;2:34-36
- 31-LAWRENCE EA. Osteoradionecrosis of the mandible. *Am J Roentgenol Radium Ther*. 1946;55:733-742
- 32-Lanigan DT, West RA. Aseptic necrosis of the mandible: Report of two cases. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 1990;48(3):296-300.
- 33-Sung EC, Chan SM, Sakurai K, Chung E. Osteonecrosis of the maxilla as a complication to chemotherapy: A case report. *Special Care in Dentistry*. 2002;22(4):142-146.
- 34-Marx RE. Pamidronate (aredia) and zoledronate (zometa) induced avascular necrosis of the jaws: A growing epidemic. *J Oral Maxillofac Surg*. 2003;61(9):1115-1117

- 35-Polizzotto MN, Cousins V, Schwarer AP. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the auditory canal. *Br J Haematol.* 2006;132(1):114-114
- 36-Giribone J, Cataguetto P. Bisphosphonate related osteonecrosis of the jaws: What the dentist must know today. *Odontoestomatología* 2014; 15(1): 21
- 37-Ruggiero SL, Dodson TB, Fantasia J, et al. American association of oral and maxillofacial surgeons position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw—2014 update. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery.* 2014;72(10):1938-1956
- 38-Quintana-González, M., Quintana-Montesdeoca, P., Gómez de Tejada-Romero, M., Saavedra-Santana, P., Vicente-Barrero, M., Bocanegra-Pérez, S., & Sosa-Henríquez, M. (2019). Estado cualitativo y cuantitativo óseo generalizado en la osteonecrosis de maxilares. Efecto de los bifosfonatos. *Revista de Osteoporosis y Metabolismo Mineral*, 11(2), 55-63.
<https://doi.org/10.4321/S1889-836X2019000200004>
- 39-Comas-Calonge, A., Figueiredo, R., & Gay-Escoda, C. (2017). Surgical treatment vs. Conservative treatment in intravenous bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. Systematic review. *Journal of Clinical and Experimental Dentistry*, 9(2), e302-e307.
<https://doi.org/10.4317/jced.53504>
- 40-Picardo, S. N., Rodríguez Genta, S. A., & Rey, E. (2015). Osteonecrosis maxilar asociada a bifosfonatos en pacientes osteoporóticos. *Revista Española de Cirugía Oral y Maxilofacial*, 37(2), 103-107.

- 41-Aghaloo, T., Hazboun, R., & Tetradis, S. (2015). Pathophysiology of Osteonecrosis of the Jaws. *Oral and maxillofacial surgery clinics of North America*, 27(4), 489-496.
- 42-Khan A, Morrison A, Cheung A, Hashem W, Compston J. Osteonecrosis of the jaw (ONJ): Diagnosis and management in 2015. *Osteoporosis Int.* 2016;27(3):853-859
- 43-Ruggiero SL, Dodson TB, Assael LA, Landesberg R, Marx RE, Mehrotra B. American association of oral and maxillofacial surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws—2009 update. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery.* 2009;67(5):2-12.
- 44-IMS HEALTH. NPA plus™ may 2006. .
- 45-American dental association. report of the council of scientific affairs. expert panel recommendations: Dental management of patients on oral bisphosphonate therapy. june 2006.
URL:[Http://Www.ada.org/prof/resources/topics/osteonecrosis.asp](http://www.ada.org/prof/resources/topics/osteonecrosis.asp)
. .
- 46-Mavrokokki T, Cheng A, Stein B, Goss A. Nature and frequency of bisphosphonate- associated osteonecrosis of the jaws in australia. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery.* 2007;65(3):415-423.
- 47-AULT A. Jaw necrosis affects 1 in 1,700 on oral bisphosphonates. *Internal Medicine News.* 2008;41(15):23-23.

48-Huang, Y. F., Chang, C. T., Muo, C. H., Tsai, C. H., Shen, Y. F., & Wu, C. Z. (2015). Impact of Bisphosphonate-related Osteonecrosis of the Jaw on Osteoporotic Patients after Dental Extraction: A Population-Based Cohort Study. *PLoS ONE*, 10(4).

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0120756>

49-Ana Boquete Castro, & Nuria, T. H. (2020). Abordaje De La Osteonecrosis De Los Maxilares Con Nuevas Técnicas: Plasma Rico En Fibrina (PRF). 17, 13.

50-Otto, S., Tröltzsch, M., Jambrovic, V., Panya, S., Probst, F., Ristow, O., Ehrenfeld, M., & Pautke, C. (2015). Tooth extraction in patients receiving oral or intravenous bisphosphonate administration: A trigger for BRONJ development? *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery*, 43(6), 847-854.

51-Arce K, Assael LA, Weissman JL, Markiewicz MR. Imaging findings in bisphosphonate-related osteonecrosis of jaws. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2009;67(5):75-84.

52-Yoneda, T., Hagino, H., Sugimoto, T., Ohta, H., Takahashi, S., Soen, S., Taguchi, A., Nagata, T., Urade, M., Shibahara, T., & Toyosawa, S. (2017). Antiresorptive agent-related osteonecrosis of the jaw: Position Paper 2017 of the Japanese Allied Committee on Osteonecrosis of the Jaw. Author.

53-Awad, M. E., Sun, C., Jernigan, J., & Elsalanty, M. (2019). Serum C-terminal cross-linking telopeptide level as a predictive biomarker of osteonecrosis after dentoalveolar surgery in patients receiving bisphosphonate therapy. *Journal of the American Dental Association* (1939), 150(8), 664-675.e8.

- 54-Outeiriño Fernández, A. (2017). La osteonecrosis de los huesos maxilares asociada al tratamiento con bifosfonatos intravenosos en pacientes oncológicos. [Universidad da Coruña].
- 55-Cadena Anguiano, J. L., Romero Alvarado, J. C., Lara Gayosso, N. V., & Tapia Pancardo, D. C. (2018). Osteonecrosis de los maxilares inducida por bifosfonatos (OMB): Revisión de la literatura y análisis de ocho casos. 14(2), 10.