



# UNIVERSIDAD DE IXTLAHUACA CUI

INCORPORACIÓN CLAVE 8968-22 A LA  
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

## CIRUJANO DENTISTA

**CONSIDERACIONES ODONTOLÓGICAS EN PACIENTES CON TERAPIA DE  
BIFOSFONATOS: REVISION DE LA LITERATURA.**

## TESIS

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:

## CIRUJANO DENTISTA

PRESENTAN:

Cecilia Rodríguez González

ASESOR DE TESIS:

C.D. Julio Cesar Bermúdez Barajas



IXTLAHUACA, ESTADO DE MÉXICO, SEPTIEMBRE DEL 2021



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.

# Índice

1. Introducción.....	1
2. Objetivo general .....	2
2.1. Objetivos específicos.....	2
3. Materiales y métodos .....	3
4. Revisión de la literatura .....	4
4.1. Remodelado óseo y bifosfonatos .....	4
4.1.2 Indicaciones y vía de administración de los bifosfonatos.....	5
4.1 Osteonecrosis de los maxilares relacionado con bifosfonatos .....	7
4.2.1. Definición.....	7
4.2.2. Etiología .....	7
4.3. Factores de riesgo .....	8
4.4. Consideraciones odontológicas en pacientes con terapia de bifosfonatos .....	10
4.5. Estadios de la osteonecrosis .....	10
4.6. Diagnóstico de la osteonecrosis .....	12
4.6.1. Diagnóstico diferencial.....	13
4.7. Estudios complementarios.....	14
4.8. Medidas preventivas.....	16
4.9. Tratamiento de la osteonecrosis de los maxilares por bifosfonatos .....	18
4.10. Conclusiones .....	19
5. Bibliografía.....	21
6. Anexos .....	27

## 1. Introducción

Los bifosfonatos son un grupo de medicamentos análogos al pirofosfato inorgánico clasificados como antirresortivos. Su mecanismo de acción es inhibir la resorción ósea llevada a cabo por los osteoclastos e inducir su apoptosis. Son indicados en la prevención y tratamiento de enfermedades metabólicas óseas (osteoporosis, enfermedad de Paget), enfermedades óseas malignas (hipercalcemia, mieloma múltiple) y metástasis ósea por cáncer de mama y próstata.

Los efectos secundarios reportados son: úlceras gástricas, esofagitis, conjuntivitis, uveítis y osteonecrosis de los maxilares. Esta última se define como la exposición de hueso necrótico por más de ocho semanas en pacientes con historial de uso de bifosfonatos y que no han recibido terapia de radiación en cabeza o cuello.

En los últimos años se han empleado nuevos agentes antirresortivos y antiangiogénicos relacionados también con la osteonecrosis de los maxilares. La Asociación Americana de Cirugía Oral y Maxilofacial propuso cambiar el nombre de osteonecrosis de los maxilares relacionada con bifosfonatos por osteonecrosis de los maxilares relacionado con medicamentos; aunque los más prescritos actualmente siguen siendo los bifosfonatos. Esta revisión narrativa de la literatura tiene como objetivo describir el diagnóstico, tratamiento, prevención y consideraciones odontológicas en pacientes con terapia de bifosfonatos.

## **2. Objetivo general**

- Describir el diagnóstico, tratamiento y prevención de la osteonecrosis de los maxilares relacionado al uso de bifosfonatos.

### **2.1. Objetivos específicos**

- Identificar los factores de riesgo que favorecen el desarrollo de osteonecrosis de los maxilares relacionado con bifosfonatos.
- Analizar la importancia de las medidas preventivas odontológicas para reducir el riesgo de presentar osteonecrosis de los maxilares relacionado con bifosfonatos.
- Diferenciar las etapas o estadios de la evolución de osteonecrosis de los maxilares relacionado con bifosfonatos.

### 3. Materiales y métodos

**3.1. Diseño del estudio:** Revisión no sistemática o narrativa.

**3.2. Procedimiento:** Se realizó una búsqueda narrativa en las plataformas científicas PUBMED, DOAJ, utilizando la siguiente palabra clave: “Bisphosphonates osteonecrosis jaw” de mayo del 2020 a julio del 2020. Se aceptaron artículos de científicos, artículos de revisión y casos clínicos que respondieron a las palabras de búsqueda; artículos de acceso abierto (open access); artículos de journals indexados al master journal list; publicados del año 2014 al 2020.

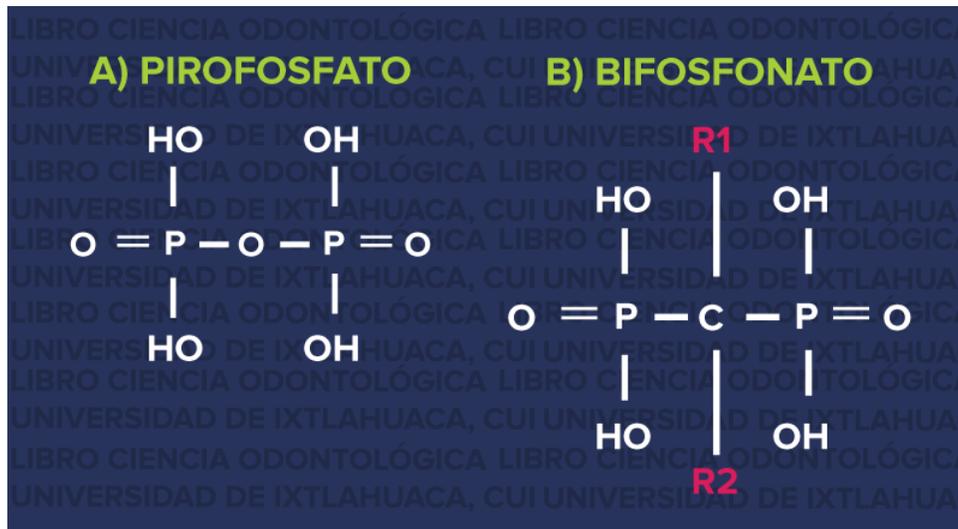
Esta revisión respondió a la siguiente pregunta: ¿Cuál es el diagnóstico, tratamiento y prevención de la osteonecrosis de los maxilares relacionado al uso de bifosfonatos?, por lo que se eliminaron aquellos artículos que respondieron a la búsqueda, pero no respondieron al objetivo del proyecto. Se eliminaron artículos que presentaban información duplicada; Fueron seleccionados los artículos de acuerdo con el año de publicación (se prefirió los artículos más recientes) publicados en journals con mayor factor de impacto. Esta revisión se realizó con 57 fuentes bibliográficas de 120 artículos consultados.

## 4. Revisión de la literatura

### 4.1. Remodelado óseo y bifosfonatos

La remodelación ósea es un proceso compuesto por una fase de resorción, realizada por los osteoclastos y una fase de formación, asumida por los osteoblastos (1). Estas dos fases permiten un mantenimiento del volumen óseo, reparación del daño tisular y homeostasis del metabolismo fosfocálcico (1,2). Los bifosfonatos son compuestos sintéticos análogos de los pirofosfatos con capacidad de inhibir la acción osteoclástica (3). Su estructura química posee dos átomos de fósforo que se encuentran unidos a un átomo de carbono, reemplazando al oxígeno que se encuentra en los pirofosfatos (véase figura 1, imagen A). A la estructura química del bifosfonato se unen dos cadenas laterales (R1, R2) que determinan la unión a minerales óseos y confieren propiedades antirresortivas. La presencia de nitrógeno en la estructura del bifosfonato aumenta su potencia en la inhibición osteoclástica y también su toxicidad (véase figura 1, imagen b) (3,4).

**Figura 1. Estructura química del bifosfonato en comparación al pirofosfato orgánico**



a) Estructura de un pirofosfato, dos átomos de fósforo unidos a una molécula de oxígeno.

b) Estructura de un bifosfonato, dos átomos de fósforo unidos a uno de carbono, las cadenas R1 y R2 determinan su unión a minerales óseos y su propiedad antirresortiva.

Rodríguez-González C, Bermúdez-Barajas JC, Díaz-Arizmendi LJ 2021.

#### **4.1.2 Indicaciones y vía de administración de los bifosfonatos**

Los bifosfonatos son administrados en pacientes con padecimientos en las que es necesario disminuir la resorción ósea ya sea de tipo oncológico o no oncológico: hipercalcemia maligna, metástasis lítica por cáncer de mama y próstata, mieloma múltiple, osteoporosis o enfermedad de Paget (3,5). Son moduladores del recambio óseo actuando como potentes inhibidores de la reabsorción osteoclástica, poseen resistencia a la hidrólisis enzimática, lo que les permite un alto grado de unión a los cristales de hidroxiapatita, con una eficiente unión del fármaco a los sitios de mayor metabolismo óseo en la superficie mineral donde permanecerán largo tiempo (4).

La dosis repetitiva de bifosfonatos en un periodo continuo incrementa el tiempo en la superficie ósea aproximadamente una vida media terminal de once años; induciendo la apoptosis de los osteoclastos e inhibiendo la apoptosis de osteoblastos. Promoviendo alteraciones en la remodelación ósea con disminución del suplemento sanguíneo por su efecto antiangiogénico, reduciendo el factor de crecimiento endotelial e inhibiendo el ciclo celular de los queratinocitos (3,5–7).

La vía de administración de los bifosfonatos es oral (VO) o intravenosa (VI), en dosis variables, dependiendo del padecimiento o patología a tratar (véase cuadro 1) (6–13). La absorción de los bifosfonatos VO en el intestino delgado es relativamente baja, con una biodisponibilidad de 0.3-0.7% (4). Los bifosfonatos VI tienen una absorción inmediata y una acumulación mayor en la estructura ósea; estudios previos han determinado que la absorción y acumulación en el tejido óseo es 142.8 veces mayor por VI que por VO. Lo anterior explica la potencia del fármaco por esta vía y el aumento de efectos secundarios (4,7).

**Cuadro 1. Nombre genérico, vías de administración e indicaciones terapéuticas de los bifosfonatos**

Nombre genérico	Vía de administración	Indicaciones terapéuticas	Nitrógeno en su estructura
Risedronato	Oral	-Osteoporosis -Enfermedad de Paget	Si
Clodronato	Oral Intravenosa	-Osteoporosis -Hipercalcemia -Osteólisis en neoplasias malignas -Mieloma múltiple	Si
Ibandronato	Oral Intravenosa	-Osteoporosis -Hipercalcemia maligna -Metástasis ósea	Si
Etidronato	Oral	-Enfermedad de Paget -Osificaciones heterotópicas	No
Alendronato	Oral	-Osteoporosis -Osteopenia -Enfermedad de Paget	Si
Tiludronato	Oral	-Enfermedad de Paget	No
Pamidronato	Oral Intravenosa	-Osteoporosis -Enfermedad de Paget -Hipercalcemia maligna -Metástasis ósea	Si
Ácido zoledrónico	Intravenosa	-Hipercalcemia maligna -Metástasis ósea -Mieloma múltiple -Osteoporosis -Enfermedad de Paget	SI

Fuente: Diseño del autor de acuerdo con Ocampo, 2017; Marx, 2014; Díaz, 2018; Hellstein, 2011; Fernandez, 2013; Khan, 2015; Ribeiro, 2018; Marx, 2005.

## **4.1 Osteonecrosis de los maxilares relacionado con bifosfonatos**

Los siguientes efectos secundarios se han reportado con el uso de bifosfonatos: úlceras gástricas, esofagitis, estenosis esofágicas, conjuntivitis, escleritis, uveítis y osteonecrosis de los maxilares (6). En el año 2003 fue descrito por Marx y cols. el primer caso de osteonecrosis de los maxilares relacionada con bifosfonatos (ONMRB) (13). A partir de entonces, diferentes autores como Migliorati y Pogrel han reportado nuevos casos que se han relacionado con el aumento en la prescripción de estos medicamentos para la atención de diversas patologías (14).

### **4.2.1. Definición**

Existen diferentes definiciones de ONMRB, la más utilizada es la propuesta por la Asociación Americana de Cirugía Oral y Maxilofacial (AAOMS) que la define como, hueso necrótico expuesto en región de los maxilares, persistente por más de ocho semanas en pacientes con antecedentes o terapia actual de bifosfonatos y que no cuenten con historial de radioterapia en zona de cabeza o cuello (15,16).

### **4.2.2. Etiología**

Actualmente no se ha descrito con exactitud la etiología de esta patología, considerada de origen multifactorial; se ha reportado con mayor incidencia su aparición en hueso mandibular de pacientes bajo tratamiento de bifosfonatos (14,17). Sin embargo, el mecanismo más aceptado es la inhibición del factor de crecimiento endotelial que deriva en la disminución de la vascularización terminal de la mandíbula (4,7,14,17,18). La lámina dura del hueso alveolar mandibular es una zona con alto grado de recambio óseo, los bifosfonatos alteran el equilibrio del remodelado. Las zonas anatómicas más afectadas son la línea milohioidea, torus o exostosis, donde la mucosa de revestimiento es más delgada (4,7).

Existe controversia, si los efectos secundarios de los bifosfonatos sobre la mucosa oral favorecen a un infiltrado de bacterias en el hueso, causando una infección y

evolucionando a osteonecrosis, o si dichos efectos sobre el remodelado óseo predisponen a una necrosis al estar expuesto el hueso en la cavidad bucal favoreciendo la proliferación bacteriana; la mayoría de los estudios histopatológicos coinciden con infiltrado inflamatorio y proliferación de bacterias predominando el género *Actinomyces spp* (4,11,13,19).

### **4.3. Factores de riesgo**

Debido al desconocimiento sobre la fisiopatogenia de la osteonecrosis de los maxilares relacionada con bifosfonatos, se han descrito diferentes factores de riesgo (véase cuadro 2) que son considerados para identificar a los pacientes con mayor riesgo de desarrollarla y para prevenir la evolución o complicación de la enfermedad (3,20–23).

## Cuadro 2. Factores de riesgo en osteonecrosis de los maxilares relacionado con bifosfonatos.

<p><b>Factores locales:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Cirugía dentoalveolar</li> <li>-Colocación de implantes</li> <li>-Cirugía periapical</li> <li>-Cirugías periodontal</li> <li>-Extracciones</li> <li>-Enfermedad periodontal</li> <li>-Higiene deficiente</li> <li>-Prótesis dentales desajustadas</li> <li>-Infección dental</li> <li>-Infección periapical</li> <li>-Procedimiento dental invasivo</li> <li>-Procedimientos por traumatismo previo</li> <li>-Caries dental</li> <li>-Tratamiento de conductos inadecuados</li> </ul> <p><b>Factores anatómicos:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Torus palatino</li> <li>-Torus mandibular</li> <li>-Línea milohioidea</li> <li>-Exostosis óseas</li> <li>-Prominencias óseas relacionadas con prótesis o con capa de mucosa delgada.</li> </ul>	<p><b>Factores sistémicos:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Neoplasias malignas</li> <li>-Diabetes</li> <li>-Hipertensión</li> <li>-Tratamiento con glucocorticoides</li> <li>-Tratamiento con corticoesteroides</li> <li>-Tratamiento con quimioterapia</li> <li>-Tratamiento con radioterapia</li> <li>-Lupus eritematoso</li> <li>-Coagulopatías</li> <li>-Desnutrición</li> <li>-VIH</li> </ul> <p><b>Relacionados con el fármaco:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Bifosfonatos con nitrógeno en su estructura</li> <li>-Duración del tratamiento</li> <li>-Vía de administración (VO, VI)</li> </ul> <p><b>Otros factores:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Alcoholismo</li> <li>-Tabaquismo</li> <li>-Edad avanzada</li> <li>-Sexo femenino (se les prescribe con mayor frecuencia este tipo de medicamentos).</li> </ul>
--	---

Fuente: Diseño del autor de acuerdo con Spanou, 2015; Rasmusson, 2014; Ocampo, 2017; Marx, 2014; Diaz, 2018; Fernandez, 2013; Khan, 2015; Marx, 2005; Sigua, 2014; Ruggiero, 2014; Lombard, 2016; Hinson, 2014; Bhatt, 2014; Lorz, 2015; Shintani, 2015; Shudo, 2018.

#### **4.4. Consideraciones odontológicas en pacientes con terapia de bifosfonatos**

Pacientes que sean sometidos a tratamiento con bifosfonatos, tendrán que ser remitidos por su médico tratante al odontólogo. Así mismo, los que se encuentren en terapia actual deben someterse a rigurosos exámenes dentales, durante y después del tratamiento (9,24).

En la consulta odontológica debe realizarse una correcta anamnesis, recopilando los datos necesarios en la historia clínica del paciente, indagando antecedentes sistémico-patológicos, procedimientos odontológicos, tratamientos médicos previos y/o actuales, frecuencia, dosis y vía de administración (4). Además, efectuar un examen exhaustivo de la cavidad bucal realizando una evaluación minuciosa de los tejidos duros y blandos, restauraciones, prótesis dentales fijas o removibles, obturaciones y tratamientos de conductos (4,5), con el fin de detectar cualquier lesión, irregularidad y/o anomalía que se pueda presentar (5). De esta forma se identificará a los pacientes bajo terapia de bifosfonatos y sus posibles factores de riesgo que podrían influir en el desarrollo de osteonecrosis de los maxilares (7,13).

#### **4.5. Estadios de la osteonecrosis**

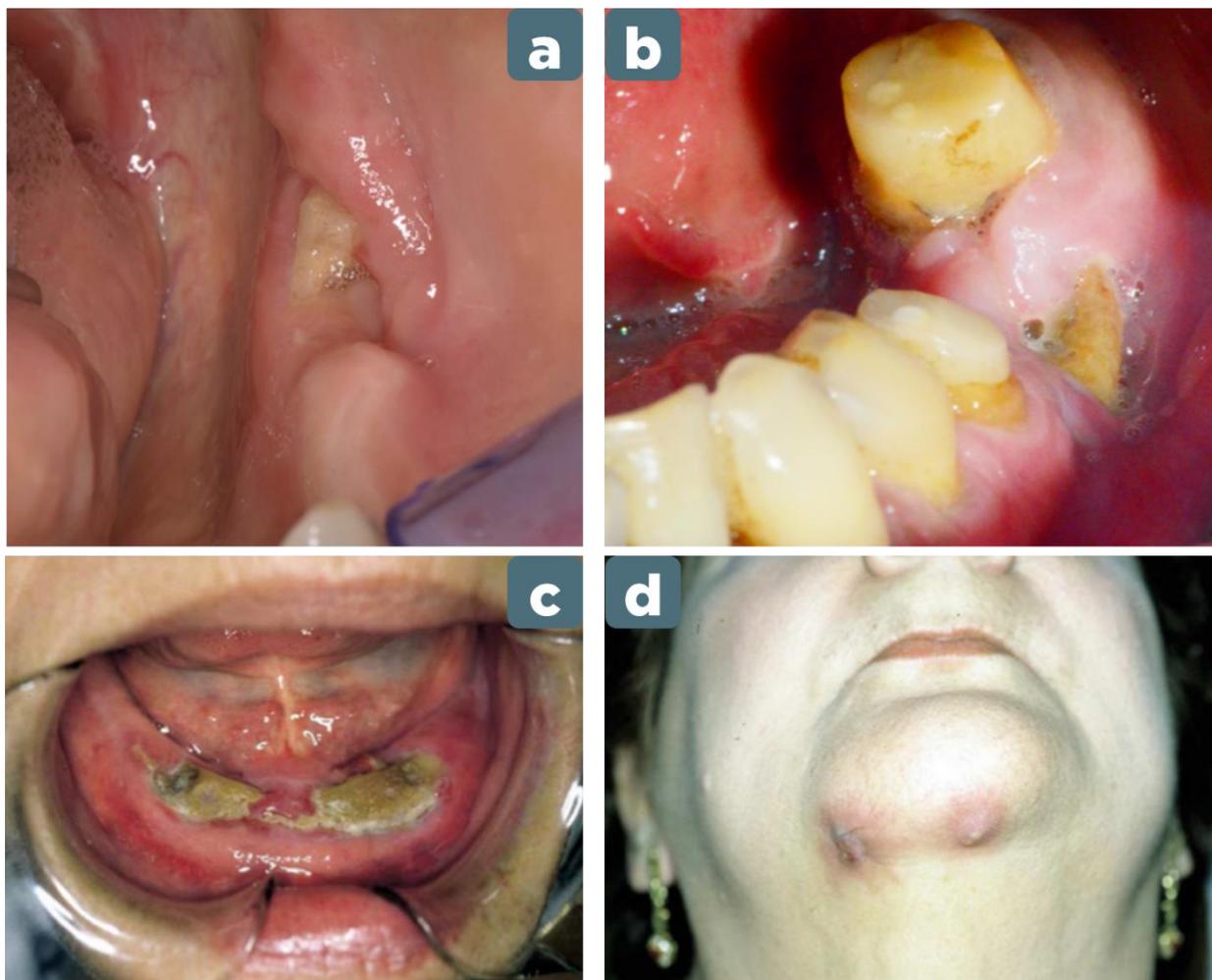
Las medidas preventivas y el diagnóstico oportuno, permiten disminuir el riesgo de desarrollar ONMRB evitar su evolución, mejorando el pronóstico de esta. Las manifestaciones clínicas y la sintomatología de los pacientes con esta patología, dependerán de la evolución de la enfermedad y el estadio (véase cuadro 3, figura 2) (20,25–28).

**Cuadro 3. Semiología y características radiográficas de la ONMRB**

Estadio	Signos y Síntomas	Características radiográficas
<b>Estadio 0</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-No existe exposición de hueso necrótico.</li> <li>-Síntomas inespecíficos.</li> <li>-Puede o no presentar dolor, que puede confundirse con odontalgia.</li> <li>-En algunos casos, dolor mandibular que se irradia a la articulación temporomandibular (ATM).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Se puede observar esclerosis en hueso alveolar.</li> <li>-Ensanchamiento de espacio de ligamento periodontal.</li> <li>-Pérdida o resorción de hueso alveolar, que no es concomitante con enfermedad periodontal.</li> </ul>
<b>Estadio I</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Exposición de hueso necrótico.</li> <li>-Asintomático.</li> <li>-Ausencia de signos de infección en mucosa adyacente.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Cambios en la densidad de estructura ósea.</li> <li>-Esclerosis en hueso alveolar sin invasión de otras zonas óseas.</li> <li>-Ensanchamiento de espacio ligamento periodontal con mayor frecuencia en furca.</li> </ul>
<b>Estadio II</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Exposición de hueso necrótico o hueso que puede sondearse a través de una fistula, sin extensión más allá del hueso alveolar.</li> <li>-La fístula puede presentar exudado purulento</li> <li>-Úlceras</li> <li>-Dolor</li> <li>-Olor fétido</li> <li>-Signos de infección</li> <li>-Inflamación</li> <li>-Eritema</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Esclerosis en hueso alveolar que puede abarcar dos alveolos.</li> <li>-Se puede observar ensanchamiento de espacio de ligamento periodontal con mayor frecuencia en furca.</li> <li>-En algunos casos secuestros óseos.</li> <li>-Reacción ósea perióstica</li> <li>-Engrosamiento de lámina dura</li> </ul>
<b>Estadio III</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Exposición de hueso necrótico y extensión más allá del hueso alveolar invadiendo otras estructuras (borde inferior de la mandíbula, rama de la mandíbula, seno maxilar).</li> <li>-Lesiones ulceradas</li> <li>-Dolor</li> <li>-Olor fétido</li> <li>-Signos de infección</li> <li>-Inflamación</li> <li>-Eritema</li> <li>-Fístula cutánea</li> <li>-Fractura patológica</li> <li>-Comunicación oroantral /oronasal en el maxilar.</li> <li>-Dificultad para comer</li> <li>-limitación en higiene bucal</li> <li>-Fiebre o adenopatías submandibulares</li> <li>-Movilidad dental</li> <li>-Parestesia</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Secuestro óseo</li> <li>-Lesiones osteolíticas más allá de hueso alveolar, que pueden extenderse hacia borde inferior de la mandíbula o piso sinusal.</li> <li>-Áreas de osteólisis intercaladas con zonas de esclerosis y que puede o no presentar secuestro óseo.</li> <li>-Reacción ósea perióstica</li> <li>-Engrosamiento de la lámina dura</li> <li>-Fractura patológica</li> </ul>

Fuente: Diseño del autor de acuerdo con Ocampo, 2017; Diaz, 2018; Fernandez, 2013; Khan, 2015; Sartori, 2015; Sigua, 2014; Ruggiero, 2014; Bhatt, 2014; Shing, 2020; Polymeri, 2015; Ruggiero, 2015; Fliefel, 2015.

**Figura 2. Manifestaciones clínicas de la osteonecrosis, estadio I, II y III**



**Descripción:** (a) imagen correspondiente al estadio I de ONMRB, existe exposición de hueso necrótico alveolar de la mandíbula y ausencia de signos de infección (b) se puede observar exposición de hueso necrótico y signos de infección en primer molar inferior izquierdo, relacionado al estadio II (c) imagen intraoral del estadio III de ONMRB, exposición de hueso necrótico y signos de infección, afectando mandíbula en zona bilateral (d) Aspecto clínico extraoral del estadio III, conducto sinuoso en región submentoniano. **Fuente:** Imágenes extraídas de Ristow O, 2019; Nisi M, 2015; Marx R E, 2005

#### **4.6. Diagnóstico de la osteonecrosis**

Para el diagnóstico de la ONMRB además de la semiología descrita en el cuadro 3, se deben emplear estudios de imagen como, radiografías convencionales en exámenes de rutina (aleta de mordida, dentoalveolares, ortopantomografía) donde se podrá observar caries interproximales, restauraciones mal ajustadas, tratamientos de conductos refractarios, lesiones periapicales, pérdida ósea, ensanchamiento del espacio del

ligamento periodontal, cicatrización incompleta post-extracción evaluando los posibles factores de riesgo (11,13,14). En casos de estadios avanzados de ONMRB, puede apreciarse zonas de osteólisis intercaladas con esclerosis, formación de sequestro óseo, ensanchamiento del ligamento periodontal en furca, pérdida ósea y aumento de la densidad trabecular del hueso alveolar o sequestro óseo (11,13,14).

Los estudios de imagen convencionales no son considerados de total fiabilidad en detectar a detalle cambios óseos en los primeros estadios de la enfermedad, en presencia de sintomatología se deberá considerar otros estudios complementarios de alta resolución y con más precisión (8,14,16,26,27,29,30). La Tomografía Computarizada (TC) o Cone Beam (CBTC) ayudarán a evaluar cambios óseos en las corticales y el trabeculado en los primeros estadios, así como sequestros óseos, erosión cortical con hueso escleroso adyacente, fístulas y seguimiento de su formación, osteólisis, osteoesclerosis, proliferación perióstica, metabolismo óseo, extensión de la necrosis y una mejor visualización de zonas anatómicas involucradas; como seno maxilar, canal mandibular, senos paranasales y fosas nasales. Mientras que la Resonancia Magnética (RM) evalúa el hueso cortical y medular y la posible afectación (infección o inflamación) de tejidos adyacentes (8,11,14,29,30).

#### **4.6.1. Diagnóstico diferencial**

El diagnóstico definitivo de osteonecrosis relacionada con bifosfonatos a primera instancia se vuelve relativamente incierto, se deben descartar ciertas patologías que tienen similitudes clínicas o radiográficas, entre las que se encuentran alveolitis, periodontitis, osteosarcoma, osteomielitis (OM) y osteoradionecrosis (ORN) siendo estas dos últimas las que presentan mayor incidencia (11,14,20).

La osteomielitis es un proceso infeccioso por propagación de bacterias de origen odontogénico, rinogéna o traumático. La osteoradionecrosis está asociada con radioterapia de tumores en cabeza y cuello (31). Clínicamente la osteomielitis se observa como una lesión supurativa donde puede existir exposición de hueso necrótico,

inflamación de tejidos adyacentes, dolor, fiebre, malestar general, trismus o celulitis facial. A la exploración intraoral la osteoradionecrosis se observa como hueso expuesto irradiado no cicatrizante en un periodo de tres meses, con probable supuración, ulceración de mucosa, dolor, fístula y trismus (31–35).

En radiografías convencionales la OM es difícil de visualizar. En estudios de imagen como TC, CBTC o RM se observará cambios en la densidad ósea, esclerosis, osteólisis, erosión cortical, reacción perióstica, engrosamiento de hueso medular, secuestro óseo o fractura patológica dependiendo de su evolución (14,36). La osteoradionecrosis se observa radiográficamente en etapas avanzadas, con radiografías convencionales se puede detectar radiolúidez indefinida, áreas radiopacas en formación de secuestróseos. Si se emplea TC o RM se observan variaciones que se relacionan con su evolución como, pérdida del trabeculado, reacción perióstica, engrosamiento del hueso medular, secuestróseos, áreas líticas o fractura patológica (11,20,25,28).

Los aspectos histopatológicos de ONMRB, OM y ORN no permiten un diagnóstico concluyente, la historia clínica del paciente y el examen clínico son las herramientas más importantes (6,11,16,37,38). Adicional para el diagnóstico se puede realizar un cultivo microbiano, aunque este último se recomienda más en pacientes oncológicos para descartar la recurrencia de cáncer.

#### **4.7. Estudios complementarios**

La prueba diagnóstica Telopéptido C Terminal de reticulación (CTX) determina el remodelado óseo de acuerdo con la actividad de los osteoclastos. Esta prueba permite determinar el riesgo a desarrollar osteonecrosis de los maxilares en pacientes con terapia de bifosfonatos (21). Los osteoclastos al degradar la matriz orgánica liberan productos del colágeno tipo I, éstos pasan a la sangre y se degradan por vía renal (21). Cuando existe un recambio óseo acelerado los niveles séricos de CTX aumentarán, pero si el remodelado tiende a disminuir, la cantidad de CTX se reducirá (21,39,40).

Este estudio está indicado en pacientes bajo tratamiento con bifosfonatos, sin diagnóstico de cáncer, dado que la mayoría de las neoplasias malignas descomponen colágeno en su invasión a tejidos sanos y esto aumentaría los niveles séricos (7). Sin embargo, el estudio no es confiable en pacientes con enfermedades autoinmunes (lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide) que consumen metotrexato (reduce las células madre de la médula ósea) o prednisona (reduce la síntesis de colágeno, incluyendo el tipo I). Ocasionando una menor proliferación de osteoclastos y con ello una disminución en la actividad de reabsorción ósea y de los niveles séricos de CTX (7).

Se estima que al interrumpir de forma temporal el tratamiento de bifosfonatos en pacientes que llevan años de tratamiento, dará pauta a la recuperación de la médula ósea y la formación de nuevos osteoclastos recuperando parte de la población que ha sido agotada por los bifosfonatos, teniendo como resultado el aumento de los niveles séricos de CTX (7,41). Sin embargo, la repoblación de osteoclastos es incierta cuando se trata de bifosfonatos administrados por VI (7).

A pesar de que Los estudios de CTX no determinan si el paciente desarrollará ONMRB con exactitud, sin embargo, se ha considerado para evaluar riesgos o clasificar a los pacientes que están bajo tratamiento de bifosfonatos (42). Los valores séricos de CTX en un adulto sin terapia de bifosfonatos es aproximadamente de 350-500 pg/ml, un valor menor a 100 pg /ml representa un riesgo alto, de 100-150 pg/ml riesgo moderado y un nivel de seguridad a partir de los 200 pg/ml (7,42). Por lo que, futuros podrían correlacionar estos valores séricos con el riesgo a desarrollar ONMRB.

El médico tratante es el único autorizado para la interrupción del tratamiento con bifosfonatos. Esta interrupción debe evaluarse considerando el estado de salud, enfermedades concomitantes y el riesgo a desarrollar ONMRB. (7,11,41)

#### 4.8. Medidas preventivas

El manejo odontológico de los pacientes bajo tratamiento con bifosfonatos se tiene que llevar a cabo con cautela, fomentando medidas preventivas (véase cuadro 4) previamente, durante y después del tratamiento. De igual manera, se debe informar al paciente los riesgos que implicaría cualquier tratamiento odontológico y mantener constante comunicación con el médico o especialista tratante (26).

Se sugiere realizar todos los procedimientos invasivos dentales antes de comenzar con el tratamiento de bifosfonatos. Estos procedimientos pueden extenderse hasta por un año, de acuerdo con el plan de tratamiento y la urgencia de la terapia de bifosfonatos a consideración del odontólogo-médico/oncólogo tratante (4,5,9,13).

#### Cuadro 4. Consideraciones odontológicas preventivas de acuerdo con la etapa del tratamiento con bifosfonatos

<b>Antes del tratamiento con bifosfonatos</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>-Interconsulta médico tratante <sup>(a)</sup></li><li>-Examen odontológico <sup>(a)</sup></li><li>-Evaluación radiográfica <sup>(a)</sup></li><li>-Higiene bucal rigurosa <sup>(a)</sup></li><li>-Aplicación de flúor y profilaxis <sup>(a)</sup></li><li>-Recuperar y mantener la salud periodontal <sup>(a)</sup></li><li>-Uso de enjuagues antimicrobianos, clorhexidina 0.12% <sup>(a)</sup></li><li>-Eliminar focos de infección, lesiones cariosas <sup>(a)</sup></li><li>-Aliviar zonas protésicas de posible presión o fricción <sup>(a)</sup></li><li>-Evaluar y considerar retirar exostosis o protuberancias óseas de gran tamaño o mucosa delgada <sup>(b)</sup></li><li>-Considerar realizar tratamiento o retratamiento de conductos antes que una extracción <sup>(a)</sup></li><li>-Realizar cirugías orales previo con profilaxis antimicrobiana <sup>(b)</sup></li><li>-Cirugías periodontales o periapicales <sup>(b)</sup></li><li>-Extracción de órganos dentarios con mal pronóstico <sup>(b)</sup></li></ul>
---	---

<p><b>Durante el tratamiento con bifosfonatos</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Todos los procedimientos señalados con la letra a</li> <li>-Consulta de rutina mínimo cada 4 meses <sup>(b)</sup></li> <li>-Evitar procedimientos quirúrgicos</li> <li>-Movilidad dental grado I y II ferulizar, no realizar extracción</li> <li>-Movilidad grado III con o sin absceso, realizar exodoncia, previo con profilaxis antibiótica, plasma rico en factores de crecimiento, cierre primario.</li> </ul>
<p><b>Después del tratamiento con bifosfonatos</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Todos los procedimientos indicados con la letra a y b</li> </ul>

Fuente: Diseño del autor de acuerdo con Spanou, 2015; Rasmusson, 2014; Noemi, 2013; Ocampo 2017, Díaz 2018, Hellstein 2011, Khan 2015, Marx 2005, Sartori 2015, Kuroshima 2019, Sigua 2014, Ruggiero 2014, Lombard 2016, Shintani 2015, Khan 2017, Singh 2020.

Concientizar al paciente de mantener una higiene bucal eficiente, acudiendo a consultas de rutina para exámenes bucodentales y evaluaciones radiográficas, recibiendo medidas preventivas odontológicas ayudarán a prevenir considerablemente futuros procedimientos quirúrgicos que podrían exacerbar osteonecrosis de los maxilares (14,16,17).

En urgencias dentales que se requiera extracción o algún tipo de cirugía bucal no deberá aplazarse el tratamiento, contemplando si el paciente padece enfermedades concomitantes, una evolución de un proceso infeccioso comprometería y aumentaría el riesgo en el paciente de padecer osteonecrosis de los maxilares (9). Se recomienda profilaxis antimicrobiana predominando las penicilinas y el uso de enjuagues antisépticos como la clorhexidina al 0.12% antes y después del tratamiento (9,11,24,25). Los procedimientos deberán realizarse mediante intercomunicación médico/oncólogo y odontólogo (cirujano maxilofacial, endodoncista, periodoncista o especialista de acuerdo con el tratamiento) con el fin de realizar un procedimiento adecuado, atraumático o con menor manipulación de los tejidos (5,8,9,11,14).

#### 4.9. Tratamiento de la osteonecrosis de los maxilares por bifosfonatos

En pacientes con ONMRB que se encuentren en cualquier estadio de la enfermedad se recomienda que el tratamiento se realice bajo un régimen hospitalario y multidisciplinario. Se han descrito diferentes tratamientos de acuerdo con el estadio de evolución de la enfermedad del paciente (véase cuadro 5).(43–46) Sin embargo, debe contemplarse el tratamiento conservador en todos los estadios, lo que implica una higiene bucal óptima, uso de enjuagues antimicrobianos, analgésicos, antibióticos y su control evolutivo (3).

**Cuadro 5. Tratamiento ONMRB de acuerdo con el estadio de la enfermedad**

Estadio	Tratamiento
Estadio 0	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Higiene bucal eficiente</li> <li>-Control de caries y enfermedad periodontal</li> <li>-Enjuagues bucales antimicrobianos (clorhexidina al 0.12%, bencidamina)</li> <li>-Analgésicos si el paciente presenta dolor</li> <li>-Profilaxis antibiótica si se realiza algún tratamiento quirúrgico o extracción</li> <li>-Control evolutivo trimestral</li> </ul>
Estadio I	Estadio 0 implementando: <ul style="list-style-type: none"> <li>-Analgésicos (Ibuprofeno, naproxeno, diclofenaco, ketorolaco).</li> <li>-Antibióticos (Penicilina, amoxicilina/ácido clavulánico, ciprofloxacino, levofloxacino, metronidazol, doxiciclina, eritromicina, azitromicina, clindamicina).</li> <li>-Considerar tratamiento antibiótico de doble esquema</li> <li>-Profilaxis antibiótica si se realiza algún tratamiento quirúrgico o extracción</li> <li>-Intervención quirúrgica en casos resistentes a medidas conservadoras</li> <li>-Control evolutivo mensual</li> </ul>
Estadio II	Estadio 0 y I implementando: <ul style="list-style-type: none"> <li>-Tratamiento antibiótico de doble esquema</li> <li>-Intervención quirúrgica en casos resistentes a medidas conservadoras</li> <li>-Desbridamiento superficial</li> <li>-Tratamiento adyuvante</li> <li>-Fototerapia con láser, terapia fotodinámica antimicrobiana</li> <li>-Plasma rico en factores de crecimiento</li> <li>-Oxígeno hiperbárico (HBO)</li> <li>-Secuestrectomía</li> <li>-Control evolutivo mensual</li> </ul>

Estadio III	Estadio 0, I y II implementando: -Tratamiento antibiótico VI -Tratamiento adyuvante -Terapia con teriparatida -Fototerapia con láser (LPT), terapia con láser de bajo nivel -Plasma rico en factores de crecimiento, plasma rico en plaquetas, fibrina rica en plaquetas (PRF). -Oxígeno hiperbárico -Secuestrectomía, resección quirúrgica, osteotomía segmentaria, mandibulectomía -Placas de reconstrucción de titanio
-------------	---

Fuente: Diseño del autor de acuerdo a Spanou, 2015; Rasmusson, 2014; Ocampo, 2017, Diaz, 2018; Fernandez, 2013; Marx, 2005; Kuroshima, 2005; Sigua, 2014; Ruggiero, 2014; Lombard, 2016; Hinson, 2014; Bhatt, 2014; Polymeri, 2015; Ruggiero, 2015; Fliefel, 2015; Ristow, 2019; Pichardo, 2018; Minamisako, 2016; Fernando, 2020; Ristow, 2015; Ceponis, 2017; Yamada, 2019; Akashi, 2018; Gönen, 2017; Cardoso, 2019; Weber, 2016; Favia, 2018; Kakehashi, 2015.

El tratamiento quirúrgico se implementará en etapas avanzadas o en casos refractarios, se han descrito tratamientos coadyuvantes como: oxígeno hiperbárico (HBO) terapia con láser de bajo nivel (LLLT) y plasma rico en plaquetas (PRP) reportando mejoría en la evolución de los pacientes (47–57).

La planeación del tratamiento deberá ser individualizado, su combinación u omisión de terapia conservadora, quirúrgica o adyuvantes se deberá considerar bajo variables como edad, sexo, estadio de osteonecrosis, enfermedades concomitantes, esperanza de vida, estado de salud del paciente (3,18).

#### 4.10. Conclusiones

Los bifosfonatos son un grupo de medicamentos clasificados como antirresortivos ampliamente utilizados para diversas patologías, su efecto secundario más reportado los últimos años ha sido osteonecrosis de los maxilares. El médico tratante debe remitir a todos los pacientes al odontólogo antes de someterlos a terapia con bifosfonatos, una valoración y rehabilitación bucodental oportuna evitará intervención por tratamientos quirúrgicos en el futuro. Por lo tanto, realizar una correcta historia clínica e inspección bucal dará pauta al odontólogo de efectuar un diagnóstico precoz, al mismo tiempo

ayudará a identificar a los pacientes que se encuentran bajo terapia de bifosfonatos evaluando sus factores de riesgo y controlando su evolución.

Para el tratamiento de la ONMRB deben considerarse los antecedentes clínicos, enfermedades concomitantes, historia de la enfermedad, edad y sexo. En casos donde no ceda el tratamiento conservador, el tratamiento quirúrgico y la implementación de coadyuvantes ha demostrado mejorar el estadio clínico. Actualmente se recomienda realizar estos procedimientos sin importar el curso en el que se encuentre la enfermedad. Mostrando mejoría en la evolución de los no solo en etapas avanzadas, sino también en estadios tempranos donde no ceda el tratamiento conservador o sea un caso refractario.

Actualmente se desconoce con exactitud la fisiopatogenia de ONMRB, sin embargo, las medidas preventivas reducirán considerablemente el riesgo de padecer osteonecrosis de los maxilares. Le corresponde al profesional de la salud informar al paciente sobre los riesgos y las complicaciones de no llevar a cabo una higiene bucal eficiente y una revisión de rutina. Un manejo multidisciplinario y la intercomunicación médico-paciente-odontólogo mejorará el pronóstico de la patología y la calidad de vida del paciente.

## 5. Bibliografía

1. Fernández E, González H, Castro Á, Lisboa D. Osteología: relevancia de conceptos médicos en el ámbito odontológico. *Rev Clínica Periodoncia, Implantol y Rehabil Oral*. 2015;8(1):83–92.
2. Mandalunis PM. Remodelación ósea. 2006;2(1):16–8.
3. Spanou A, Lyritis GP, Chronopoulos E, Tournis S. Management of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: A literature review. *Oral Dis*. 2015;21(8):927–36.
4. Rasmusson L, Abtahi J. Bisphosphonate associated osteonecrosis of the jaw: An update on pathophysiology, risk factors, and treatment. *Int J Dent*. 2014;2014.
5. Noemí S, Armando S, Genta R, Rey E. Cirugía Oral y Maxilofacial Osteonecrosis maxilar asociada a bifosfonatos en pacientes osteoporóticos. 2013;7(2):103–7.
6. CLÍNICO [wwwmedigraphicorgmx](http://www.medigraphic.org.mx) C, Gabriela Ocampo García K, Luis Barrera Franco J, Robles Basilio J, Liduvina Díaz Villafaña A, Alberto García Delgado L. *Revista Odontológica Mexicana* Presentation of unusual maxillary osteonecrosis case with sinus invasion. Clinical case. 2017;21:267–72. Available from: [www.medigraphic.org.mx](http://www.medigraphic.org.mx)
7. Marx RE. A Decade of Bisphosphonate Bone Complications: What It Has Taught Us About Bone Physiology. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2014;29(2):e247–58.
8. Diaz-Reverand SA, Naval-Gíaz L, Muñoz-Guerra MF, Sastre-Pérez J, Rodríguez-Campo FJ, Gil-Diez JL. Management of medication-related osteonecrosis of the jaw according to the clinical grade: An analysis of 19 cases. *Rev Esp Cir Oral y Maxilofac*. 2018;40(3):104–11.
9. Hellstein JW, Adler RA, Edwards B, Jacobsen PL, Kalmar JR, Koka S, et al. Managing the care of patients receiving antiresorptive therapy for prevention and treatment of osteoporosis: Executive summary of recommendations from the American Dental Association Council on Scientific Affairs. *J Am Dent Assoc* [Internet]. 2011;142(11):1243–51. Available from: <http://dx.doi.org/10.14219/jada.archive.2011.0108>
10. Fernández López RG, Arellano Flores ÁM, Velázquez Serrano SN. Osteonecrosis

- mandibular asociada a bifosfonatos. Presentación de caso clínico. *Rev Odontológica Mex.* 2013;17(1):47–50.
11. Khan AA, Morrison A, Hanley DA, Felsenberg D, McCauley LK, O’Ryan F, et al. Diagnosis and management of osteonecrosis of the jaw: A systematic review and international consensus. *J Bone Miner Res.* 2015;30(1):3–23.
  12. Ribeiro GH, Chrun ES, Dutra KL, Daniel FI, Grando LJ. Osteonecrosis of the jaws: a review and update in etiology and treatment. *Braz J Otorhinolaryngol* [Internet]. 2018;84(1):102–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bjorl.2017.05.008>
  13. Marx RE, Sawatari Y, Fortin M, Broumand V. Bisphosphonate-induced exposed bone (osteonecrosis/osteopetrosis) of the jaws: Risk factors, recognition, prevention, and treatment. *J Oral Maxillofac Surg.* 2005;63(11):1567–75.
  14. Sartori P, Rajcovich G, Taborda N, Saleme Daza MC, Nally C. Osteonecrosis del maxilar inferior por bifosfonatos. Presentación de caso. *Rev Argentina Radiol.* 2015;79(1):40–6.
  15. Kuroshima S, Sasaki M, Sawase T. Medication-related osteonecrosis of the jaw: A literature review. *J Oral Biosci* [Internet]. 2019;61(2):99–104. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.job.2019.03.005>
  16. Sigua-Rodriguez EA, Da Costa Ribeiro R, De Brito ACR, Alvarez-Pinzon N, De Albergaria-Barbosa JR. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: A review of the literature. *Int J Dent.* 2014;2014.
  17. Ruggiero SL, Dodson TB, Fantasia J, Goodday R, Aghaloo T, Mehrotra B, et al. American association of oral and maxillofacial surgeons position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw - 2014 update. *J Oral Maxillofac Surg* [Internet]. 2014;72(10):1938–56. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.joms.2014.04.031>
  18. Lombard T, Neirinckx V, Rogister B, Gilon Y, Wislet S. Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw: New Insights into Molecular Mechanisms and Cellular Therapeutic Approaches. *Stem Cells Int.* 2016;2016.
  19. Hinson AM, Smith CW, Siegel ER, Stack BC. Is bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw an infection? A histological and microbiological ten-year

- summary. *Int J Dent*. 2014;2014.
20. Bhatt G, Bhatt A, Dragun AE, Li X-F, Civelek AC. Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw Mimicking Bone Metastasis. *Case Rep Oncol Med*. 2014;2014(Figure 2):1–4.
  21. Lorz DDS P, Varela DDS R. La prueba CTX como evaluador de riesgo en el diagnóstico y tratamiento de osteonecrosis de los maxilares inducida por el uso de bifosfonatos. *Odovtos - Int J Dent Sci*. 2015;17(1):41.
  22. Shintani T, Hayashido Y, Mukasa H, Akagi E, Hoshino M, Ishida Y, et al. Comparison of the prognosis of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw caused by oral and intravenous bisphosphonates. *Int J Oral Maxillofac Surg* [Internet]. 2015;44(7):840–4. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijom.2015.03.013>
  23. Shudo A, Kishimoto H, Takaoka K, Noguchi K. Long-term oral bisphosphonates delay healing after tooth extraction: a single institutional prospective study. *Osteoporos Int*. 2018;29(10):2315–21.
  24. Khan AA, Morrison A, Kendler DL, Rizzoli R, Hanley DA, Felsenberg D, et al. Case-Based Review of Osteonecrosis of the Jaw (ONJ) and Application of the International Recommendations for Management From the International Task Force on ONJ. *J Clin Densitom* [Internet]. 2017;20(1):8–24. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jocd.2016.09.005>
  25. Singh M, Gonegandla GS. Bisphosphonate-Induced Osteonecrosis of the Jaws (BIONJ). *J Maxillofac Oral Surg* [Internet]. 2020;19(2):162–7. Available from: <https://doi.org/10.1007/s12663-019-01211-2>
  26. Polymeri AA, Kodovazenitis GJ, Polymeris AD, Komboli M. Bisphosphonates: Clinical applications and adverse events in dentistry. *Oral Heal Prev Dent*. 2015;13(4):289–99.
  27. Ruggiero SL. *D i a g n o s i s a n d S t a g i n g o f O s t e o n e c r o s i s o f t h e J a w*. 2015;
  28. Fliefel R, Tröltzsch M, Kühnisch J, Ehrenfeld M, Otto S. Treatment strategies and outcomes of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ) with characterization of patients: A systematic review. *Int J Oral Maxillofac Surg*.

- 2015;44(5):568–85.
29. Nisi M, La Ferla F, Karapetsa D, Gennai S, Miccoli M, Baggiani A, et al. Risk factors influencing BRONJ staging in patients receiving intravenous bisphosphonates: A multivariate analysis. *Int J Oral Maxillofac Surg* [Internet]. 2015;44(5):586–91. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijom.2015.01.014>
  30. Heim N, Gotz W, Kramer FJ, Faron A. Antiresorptive drug-related changes of the mandibular bone density in medication-related osteonecrosis of the jaw patients. *Dentomaxillofacial Radiol*. 2019;48(8).
  31. Habib A, Sivaji N, Ashraf T. Maxillary Osteomyelitis: A Rare Entity. *Case Rep Otolaryngol*. 2016;2016:1–3.
  32. Chronopoulos A, Zarra T, Ehrenfeld M, Otto S. Osteoradionecrosis of the jaws: definition, epidemiology, staging and clinical and radiological findings. A concise review. *Int Dent J*. 2018;68(1):22–30.
  33. Lima ALL, Oliveira PR, Carvalho VC, Cimerman S, Savio E, Sosa A, et al. Recommendations for the treatment of osteomyelitis. *Brazilian J Infect Dis* [Internet]. 2014;18(5):526–34. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bjid.2013.12.005>
  34. Dhanda J, Pasquier D, Newman L, Shaw R. Current Concepts in Osteoradionecrosis after Head and Neck Radiotherapy. *Clin Oncol* [Internet]. 2016;28(7):459–66. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clon.2016.03.002>
  35. Andre C V., Khonsari RH, Ernenwein D, Goudot P, Ruhin B. Osteomyelitis of the jaws: A retrospective series of 40 patients. *J Stomatol Oral Maxillofac Surg* [Internet]. 2017;118(5):261–4. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jormas.2017.04.007>
  36. Malina-Altzinger J, Klaeser B, Suter VGA, Schriber M, Vollnberg B, Schaller B. Comparative evaluation of SPECT/CT and CBCT in patients with mandibular osteomyelitis and osteonecrosis. *Clin Oral Investig*. 2019;23(12):4213–22.
  37. Shuster A, Reiser V, Trejo L, Ianculovici C, Kleinman S, Kaplan I. Comparison of the histopathological characteristics of osteomyelitis, medication-related osteonecrosis of the jaw, and osteoradionecrosis. *Int J Oral Maxillofac Surg* [Internet]. 2019;48(1):17–22. Available from:

<https://doi.org/10.1016/j.ijom.2018.07.002>

38. De Antoni CC, Matsumoto MA, Silva AA da, Curi MM, Santiago Júnior JF, Sassi LM, et al. Medication-related osteonecrosis of the jaw, osteoradionecrosis, and osteomyelitis: A comparative histopathological study. *Braz Oral Res*. 2018;32:e23.
39. Hutcheson A, Cheng A, Kunchar R, Stein B, Sambrook P, Goss A. A C-terminal crosslinking telopeptide test-based protocol for patients on oral bisphosphonates requiring extraction: A prospective single-center controlled study. *J Oral Maxillofac Surg* [Internet]. 2014;72(8):1456–62. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.joms.2014.02.036>
40. Salgueiro M, Stribos M, Zhang LF, Stevens M, Awad ME, Elsalanty M. Value of pre-operative CTX serum levels in the prediction of medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ): a retrospective clinical study. *EPMA J*. 2019;10(1):21–9.
41. Moro Álvarez MJ, Neyro JL, Castañeda S. Vacaciones terapéuticas en osteoporosis: estrategia en el tratamiento a largo plazo con bifosfonatos. *Med Clin (Barc)*. 2016;146(1):24–9.
42. Awad ME, Sun C, Jernigan J, Elsalanty M. Serum C-terminal cross-linking telopeptide level as a predictive biomarker of osteonecrosis after dentoalveolar surgery in patients receiving bisphosphonate therapy: Systematic review and meta-analysis. *J Am Dent Assoc* [Internet]. 2019;150(8):664-675.e8. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.adaj.2019.03.006>
43. Pichardo SEC, ten Broek FW, Richard van Merkesteyn JP. Treatment of pathologic fractures of the mandible in stage III medication-related osteonecrosis of the jaw—an observational study. *J Cranio-Maxillofacial Surg* [Internet]. 2018;46(8):1241–6. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jcms.2018.05.025>
44. Minamisako MC, Ribeiro GH, Lisboa ML, Mariela Rodríguez Cordeiro M, Grando LJ. Medication-Related Osteonecrosis of Jaws: A Low-Level Laser Therapy and Antimicrobial Photodynamic Therapy Case Approach. *Case Rep Dent*. 2016;2016.
45. Fernando de Almeida Barros Mourão C, Calasans-Maia MD, Del Fabbro M, Le

- Drapper Vieira F, Coutinho de Mello Machado R, Capella R, et al. The use of Platelet-rich Fibrin in the management of medication-related osteonecrosis of the jaw: A case series. *J Stomatol Oral Maxillofac Surg*. 2020;121(1):84–9.
46. Ristow O, Otto S, Troeltzsch M, Hohlweg-Majert B, Pautke C. Treatment perspectives for medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ). *J Cranio-Maxillofacial Surg* [Internet]. 2015;43(2):290–3. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcms.2014.11.014>
  47. Ceponis P, Keilman C, Guerry C, Freiburger JJ. Hyperbaric oxygen therapy and osteonecrosis. *Oral Dis*. 2017;23(2):141–51.
  48. Yamada S ichi, Kurita H, Kondo E, Suzuki S, Nishimaki F, Yoshimura N, et al. Treatment outcomes and prognostic factors of medication-related osteonecrosis of the jaw: a case- and literature-based review. *Clin Oral Investig*. 2019;23(8):3203–11.
  49. Nørholt SE, Hartlev J. Surgical treatment of osteonecrosis of the jaw with the use of platelet-rich fibrin: a prospective study of 15 patients. *Int J Oral Maxillofac Surg* [Internet]. 2016;45(10):1256–60. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijom.2016.04.010>
  50. Akashi M, Kusumoto J, Takeda D, Shigeta T, Hasegawa T, Komori T. A literature review of perioperative antibiotic administration in surgery for medication-related osteonecrosis of the jaw. *Oral Maxillofac Surg*. 2018;22(4):369–78.
  51. Gönen ZB, Yılmaz Asan C. Treatment of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw using platelet-rich fibrin. *Cranio - J Craniomandib Pract*. 2017;35(5):332–6.
  52. Cardoso CL, Curra C, Curi MM, Matsumoto MA, Argentino CD, de Oliveira Braga Franzolin S de OB, et al. Treatment of bisphosphonate-related osteonecrosis using platelet-rich plasma: Microtomographic, microscopic, and immunohistochemical analyses. *Braz Oral Res*. 2019;33:1–12.
  53. Weber JBB, Camilotti RS, Ponte ME. Efficacy of laser therapy in the management of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ): a systematic review. *Lasers Med Sci* [Internet]. 2016;31(6):1261–72. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s10103-016-1929-4>

54. Favia G, Tempesta A, Limongelli L, Crincoli V, Maiorano E. Medication-related osteonecrosis of the jaw: Surgical or non-surgical treatment? *Oral Dis*. 2018;24(1–2):238–42.
55. Kakehashi H, Ando T, Minamizato T, Nakatani Y, Kawasaki T, Ikeda H, et al. Administration of teriparatide improves the symptoms of advanced bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: Preliminary findings. *Int J Oral Maxillofac Surg* [Internet]. 2015;44(12):1558–64. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijom.2015.07.018>
56. Pardiñas López S, Iocca O, Khouly I. Three-dimensional bone evaluation after surgical treatment with plasma rich in growth factors of Medication Related Osteonecrosis of the Jaw (MRONJ): A report of 3 cases. *Bone Reports* [Internet]. 2019;10(April):100208. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.bonr.2019.100208>
57. Ristow O, Rückschloß T, Müller M, Berger M, Kargus S, Pautke C, et al. Is the conservative non-surgical management of medication-related osteonecrosis of the jaw an appropriate treatment option for early stages? A long-term single-center cohort study. *J Cranio-Maxillofacial Surg* [Internet]. 2019;47(3):491–9. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jcms.2018.12.014>

## **6. Anexos**

### **6.1 Autorización de capítulo para publicación, Libro Ciencia Odontológica**



Ixtlahuaca, Estado de México a 21 de octubre del 2020

**RODRIGUEZ-GONZALEZ CECILIA  
BERMUDEZ-BARAJAS JULIO CESAR  
DIAZ-ARIZMENDI LEOPOLDO JAVIER**

**PRESENTES:**

Por medio de la presente les informamos que el capítulo del libro, **"Osteonecrosis maxilar y mandibular relacionado al uso de bifosfonatos: una revisión de la literatura"**, ha sido sometido a revisión editorial y aceptado para su publicación en el libro: **"CIENCIA ODONTOLÓGICA"** de la **UNIVERSIDAD DE IXTLAHUACA CUI**. Les solicitamos estar al pendiente del correo electrónico en las próximas semanas medio por el cual se les informará del proceso de publicación. Agradecemos su interés en publicar con nosotros y aprovechamos la ocasión para enviarles un cordial saludo.

**ATENTAMENTE:**

A handwritten signature in black ink, appearing to read "MCO. PIERRE GONZALEZ DÍAZ", written over a horizontal line.

**MCO. PIERRE GONZALEZ DÍAZ**

**COORDINADOR DEL LIBRO CIENCIA ODONTOLÓGICA**