



UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA
UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR
CARRERA DE ODONTOLOGIA

OSTEONECROSIS DE LOS MAXILARES POR CONSUMO DE BIFOSFONATOS.
REVISIÓN BIBLIOGRAFICA

TRABAJO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO DE
ODONTÓLOGO

AUTOR/A: Redrován Mena, Mireya Leticia

DIRECTOR: Od. Aguilar Maldonado, José David Esp.

ASESOR METODOLÓGICO: Dr. Vallejo Aguirre, Rodrigo Fernando Mg.

AZOGUES-ECUADOR

2020

*Yo me gradué en
los 50 años de La Cato!
... y costure la Universidad*

DECLARACIÓN

Yo Redrován Mena, Mireya Leticia declaro bajo juramento que el trabajo aquí descrito es de mi autoría; que no ha sido previamente presentado para ningún grado o calificación profesional; y que he consultado la totalidad de las referencias bibliográficas que se incluyen en este documento; y eximo expresamente a la UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA y a sus representantes legales de posibles reclamos o acciones legales.

La UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA, puede hacer uso de los derechos correspondientes a este trabajo, según lo establecido por la ley de propiedad intelectual, por su reglamento y normatividad institucional vigente.



Autor/a: Redrovan Mena, Mireya Leticia

C.I 1751097708

CERTIFICACIÓN DEL DEPARTAMENTO DE INVESTIGACIÓN

Od. Esp. PhD Priscilla Medina Sotomayor

DEPARTAMENTO DE INVESTIGACIÓN ODONTOLOGÍA

De mi consideración:

El presente trabajo de titulación denominado “OSTEONECROSIS DE MAXILARES POR CONSUMO DE BIFOSFONATOS. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA”, realizado por Mireya Leticia Redrován Mena ha sido inscrito y es pertinente con las líneas de investigación de la Carrera de Odontología, de la Unidad Académica de Salud y Bienestar y de la Universidad, por lo que está expedito para su presentación.

Fecha

15 de octubre 2020

A handwritten signature in black ink, appearing to be the initials 'PM' or similar, written in a cursive style.

.....

CERTIFICACIÓN DEL TUTOR

Od. Esp. Jose David Aguilar Maldonado

DOCENTE DE LA CARRERA DE ODONTOLOGÍA AZOGUES

De mi consideración:

El presente trabajo de titulación denominado “Osteonecrosis de Maxilares por Consumo de Bifosfonatos”, realizado por Mireya Leticia Redrován Mena, ha sido revisado y orientado durante su ejecución, por lo que certifico que el presente documento, fue desarrollado siguiendo los parámetros del método científico, se sujeta a las normas éticas de investigación, por lo que está expedito para su sustentación.

Azogues, 15 de octubre del 2020



.....
Tutor/a: Aguilar Maldonado José, Od. Esp.

DEDICATORIA.

A Dios por siempre estar conmigo en todo momento, por ser la fortaleza de mi corazón y la sabiduría a mi mente; y darme la oportunidad de lograr todos mis sueños y anhelos.

A mi madre Gladys Mena y a mi padre Julio Redrován por apoyarme constantemente en cada etapa de mi vida y creer en mí. A Poppy mi pequeña perrita por incentivarne cada día de mi vida.

EPÍGRAFE.

Cuando tengas que elegir entre dos caminos, pregúntate cuál de ellos tiene corazón.
Quien elige el camino del corazón, no se equivoca nunca.

Popol-Vuh.

AGRADECIMIENTOS:

Gracias a Dios por acompañarme en todo el transcurso de mi carrera, por ser mi fortaleza en los momentos más difíciles, y por llenarme de bendiciones día a día.

Al amor recibido, dedicación, constancia y paciencia con la que mi papi Julio me permitió avanzar con mi carrera y desarrollar esta tesis, por los valores inculcados y el apoyo incondicional que mi Mami Gladys me demostró en el transcurso de mi vida.

A mis hermanos Israel y Fernando por ser mis amigos incondicionales y una parte importante de mi vida. A mi tía Carmen por ser un ejemplo de lucha y superación en la vida y por apoyarme siempre cuando más lo he necesitado.

Le agradezco la confianza, apoyo y dedicación de tiempo a mis profesores Od. Xavier Inga y Od. José Aguilar por compartir sus conocimientos en la práctica odontológica y sobre todo su amistad.

Gracias Od. Esp José Aguilar y Od. Fernando Vallejo por creer en mí y brindarme la oportunidad de desarrollar la tesis profesional en la UCACUE y ayudarme a crecer profesionalmente y adquirir nuevos conocimientos.

Por último, a todos mis compañeros y colegas por haber compartido momentos únicos e irrepetibles durante el transcurso de nuestra carrera, éxitos todos

INDICE

| | | |
|-----------|-------------------------------------------------------------|-----------|
| 1. | ESTADO DE ARTE | 13 |
| 1.1 | HISTORIA DE LA OSTEOECROSIS DEL MAXILAR | 13 |
| 1.2 | BIFOSFONATOS..... | 13 |
| 1.3 | HUESOS MAXILARES Y MANDÍBULA | 15 |
| 1.4 | OSTEONECROSIS DE MAXILARES ASOCIADO CON BIFOSFONATOS 16 | |
| 1.5 | INCIDENCIA | 17 |
| 1.6 | DIAGNÓSTICO..... | 18 |
| 1.7 | HALLAZGOS RADIOGRÁFICOS..... | 18 |
| 1.8 | PRUEBAS DE LABORATORIO | 19 |
| 1.9 | DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL | 20 |
| 1.10 | EVALUACION CLINICA DE ONM:..... | 20 |
| 1.11 | INDICES DE DIAGNOSTICO..... | 21 |
| 1.12 | PROTOCOLO DE ATENCIÓN..... | 22 |
| 1.13 | PACIENTES EN TRATAMIENTO CON BFS | 23 |
| 1.14 | MANEJO CLINICO | 23 |
| 1.15 | TRATAMIENTO PARA OSTEONECROSIS EN MAXILARES..... | 25 |
| 1.16 | ALTERANATIVAS DE UNA TRATAMIENTO CONSERVADOR:..... | 27 |
| 1.17 | OTRAS ALTERNATIVAS DE TRATAMIENTO: | 27 |
| 1.18 | FÁRMACOS INVOLUCRADOS EN LA OSTEOECROSIS DE MAXILARES 27 | |
| 2. | RESULTADOS | 29 |
| 3. | DISCUSIÓN | 31 |
| 4. | CONCLUSIONES: | 37 |
| 5. | BIBLIOGRAFIA | 38 |

OSTEONECROSIS DE LOS MAXILARES POR CONSUMO DE BIFOSFONATOS. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

RESUMEN

OBJETIVO: El Objetivo de esta investigación fue la actualización de información a través de la recopilación de artículos, y la formulación de un protocolo de actuación de la Osteonecrosis de Maxilares asociada a bifosfonatos. **MATERIALES Y MÉTODOS:** se realizó una búsqueda sistemática computarizada de artículos en la base de datos de PubMed (MEDLINE), SpringerLink, Scielo, Acta Odontológica Venezolana, ScienceDirect. Esta búsqueda estaba regida bajo criterios de inclusión y exclusión. **RESULTADOS:** Bajo los criterios antes dichos se obtuvieron 45 artículos relevantes para el tema. De ellos 12 fueron reportes de casos clínicos de la osteonecrosis de maxilares por acción de Bifosfonatos, 17 artículos de revisión bibliográfica, 4 Estudios Retrospectivos, 3 Estudios Transversales y 3 estudios de Casos-Controles, 2 Revisiones Sistémicas, 2 estudios observacionales, 1 Estudio Estadístico Descriptivo y 1 de cohorte prospectivo. **CONCLUSIONES:** Antes de la actuación en la consulta odontológica se deben considerar los múltiples factores de riesgo que incluye el tratamiento a ser aplicados en los pacientes que consumen o que en algún momento de su vida toman bifosfonatos, de ahí nace la importancia de aplicar ciertos protocolos de actuación que varios autores proponen en sus estudios y son expuesto en este artículo.

PALABRAS CLAVE: Bifosfonatos, Osteonecrosis, Osteonecrosis Maxilares, Osteonecrosis farmacéutica, antirresortivos.

ABSTRACT

• **OBJECTIVE:** The objective of this research was the updating of information through the compilation of articles, and the formulation of an action protocol for Osteonecrosis of the Jaws associated with bisphosphonates. **MATERIALS AND METHODS:** a systematic computerized search of articles was carried out in the PubMed database (MEDLINE), SpringerLink, Scielo, Acta Odontológica Venezolana, ScieceDirect. This search was governed by inclusion and exclusion criteria. **RESULTS:** Under the aforementioned criteria, 45 relevant articles were obtained for the topic. Of these, 12 were reports of clinical cases of osteonecrosis of the jaws caused by bisphosphonates, 17 articles from bibliographic review, 4 Retrospective Studies, 3 Cross-Sectional Studies and 3 Case-Control studies, 2 Systemic Reviews, 2 observational studies, 1 Statistical Study. Descriptive and 1 from prospective cohort. **CONCLUSIONS:** Before acting in the dental consultation, the multiple risk factors included in the treatment to be applied in patients who consume or who at some point in their life took bisphosphonates must be considered, hence the importance of applying certain protocols of action that several authors propose in their studies and are exposed in this article.

KEY WORDS: bisphosphonates, osteonecrosis, maxillary osteonecrosis, pharmaceutical osteonecrosis, antiresorptives.

INTRODUCCIÓN

La osteonecrosis del hueso maxilar y mandibular se define como una patología que se caracteriza por la disminución en el aporte sanguíneo y la inhibición del proceso de osteoclastogénesis por apoptosis de los osteocitos esto se viene dado por el consumo de medicamentos como son los Bifosfonatos.^{1,2}

Los Bifosfonatos son fármacos que fueron introducidos al mercado con fines terapéuticos por su afinidad al tejido óseo, siendo prescrito por los médicos especialistas en tratamientos de cáncer, osteoporosis, osteopenia e inclusive en mujeres postmenopáusicas y en otras patologías de origen tumoral.^{1,2}

Los pacientes que se presentan a la consulta dental conllevan la presencia de enfermedades sistémicas lo cual determina el consumo de diferentes fármacos, que da como consecuencias comunes la repercusión en la salud bucodental al momento de aplicar un tratamiento Quirúrgico y no quirúrgico.³

De acuerdo con estudios realizados la incidencia de la OMAB (Osteonecrosis Maxilar asociadas a Bifosfonatos), un porcentaje del 5 a 10 % de pacientes oncológicos consumen BF (Bifosfonatos), pero dicho porcentaje varía de acuerdo con la dosis y la frecuencia del consumo del fármaco.⁴

A lo largo del tiempo el consumo de bifosfonatos y la presencia de osteonecrosis en maxilares ha incrementado, motivo por el cual se ha buscado la terapia para la cicatrización de las heridas producidas por el medicamento, con el objetivo de reducir o eliminar la enfermedad, pero hasta el momento el mejor método para combatirla es la prevención, mediante la realización de la Historia Clínica y el seguimiento al historial de salud del paciente; además se debe considerar los diferentes factores de riesgo de osteonecrosis en la consulta odontológica como son los procedimientos quirúrgicos en boca, el uso de prótesis, y enfermedades periodontales.^{4,5}

La intervención odontológica en cuanto al control de la osteonecrosis se ha vuelto un reto para el profesional, es por esta razón que el odontólogo debería actualizar sus conocimientos para el manejo adecuado de la patología, ofreciéndole al paciente un tratamiento seguro.²

Por tal motivo el objetivo de esta investigación es obtener información actualizada en cuanto a la prevención, protocolo de manejo y tratamiento de la Osteonecrosis en maxilares por el consumo de Bifosfonatos.

METODOLOGÍA

El presente artículo “OSTEONECROSIS DE MAXILARES POR USO DE BIFOSFONATOS” de revisión bibliográfica establece como objetivo la actualización a través de la recolección de información.

Se aplicó como estrategias de búsqueda sistémica computarizada estudios publicados desde el año 2010 hasta el presente año en idioma de inglés y español utilizando las siguientes bases de datos: PubMed (MEDLINE), SpringerLink, Scielo, Acta Odontológica Venezolana, ScienceDirect.

Las palabras claves utilizadas fueron: “bisphosphonates, osteonecrosis, maxillary osteonecrosis, pharmaceutical osteonecrosis, antiresorptives”. Se encontraron aproximadamente 123 artículos, de los cuales se examinaron 96 y se escogieron de acuerdo con los criterios de inclusión y exclusión 45.

La búsqueda se completó con una revisión de referencias de artículos seleccionados con el fin de demostrar más resultados adicionales, que no se encontraron inicialmente.

Los criterios de inclusión aplicables para este estudio fueron los siguientes: artículos menos de 10 años de antigüedad, idioma inglés, español y portugués, Revistas Dentales, Revisiones Bibliográficas, artículos originales, Casos clínicos, y estudios sistémicos.

Los criterios de exclusión fueron: artículos que traten de efectos secundarios de los Bifosfonatos que no sea la osteonecrosis, la osteonecrosis como complicación de fármacos que no estén dentro del grupo de Bifosfonatos y la presencia de osteonecrosis en otros huesos que no sean los maxilares, y osteonecrosis en animales.

1. ESTADO DE ARTE

1.1 HISTORIA DE LA OSTEONECROSIS DEL MAXILAR

Hace 150 años se describió una entidad patológica que presentaba algunos trabajadores de las fábricas de cerillos; esta aparición en aquel tiempo se la nombraba como fosfonecrosis.¹

Los Bifosfonatos son utilizados más de tres décadas sin reporte de complicaciones hasta hace poco que se evidencio la acción necrosante de dichos fármacos en los huesos maxilares, también dada por medicamentos como el inhibidor RANKL (denosumab) y medicamentos antiangiogénicos. Robert Marx y Stern, en el año 2002 fueron quienes alertaron sobre la osteonecrosis secundaria a Bifosfonatos, terminología dada en el 2014 por la AAOMS (Asociación Americana De Cirujanos Orales y Maxilofaciales).^{1,2,6}

1.2 BIFOSFONATOS

Los bifosfonatos dentro de la farmacología son análogos sintéticos de los pirofosfatos inorgánicos.¹ Se fijan a los huesos inhibiendo la actividad osteoclástica, es decir cumple con la acción de prevenir la pérdida de la masa ósea.^{7,8}

Presenta una actividad de resistencia a la hidrólisis, y se utilizan para disminuir la resorción ósea.² Se le atribuye a dicho fármaco con propiedades antitumorales.^{8,9}

Como principal función del medicamento es el tratamiento y la prevención de la metástasis, de la hipercalcemia maligna, de lesiones líticas, osteoporosis postmenopáusica, osteopenia, enfermedad de paget, patologías oncológicas como el mieloma múltiple.^{2,3,10}

En varios estudios, el porcentaje de presentar riesgos de una osteonecrosis en los maxilares por parte de un paciente con osteoporosis, al cual se le administra bifosfonatos por vía oral es de un 0,1% es decir 10 casos por 10.000 y cuando se les administra bifosfonatos por vía oral durante 4 años o más aumenta el riesgo al 0,21% es decir 21 casos por 10.000 y en pacientes con terapia de bifosfonatos vía intravenosa por más de 3 años, mantienen una tasa de incidencia en cifras desde 0.8 a 12% de casos que pueden presentar ONM (Osteonecrosis de Maxilares).^{2,13}

Los Bifosfonatos que son administrados por vía oral o intravenosa; actúan de manera que se adhieren fácilmente a los cristales minerales de la superficie ósea, acumulándose en la matriz ósea.³

Está contraindicado en pacientes con trastornos de motilidad esofágica, úlcera péptica y, en especial, aquellos con enfermedad renal crónica.¹

1.2.1 ESTRUCTURA DE LOS BIFOSFONATOS

Los bifosfonatos se diferencian al reemplazar el oxígeno central de los pirofosfatos por un átomo de carbono. Por lo tanto, los Bifosfonatos se divide en dos grupos aquellos que no tienen en la molécula de Nitrógeno son los bifosfonatos simples o de primera generación, y aquellos que contienen el nitrógeno en su fórmula son los aminobifosfonatos o de segunda generación, como se evidencia en la figura 1. Los aminobifosfonatos son más potentes ya que su concentración en la matriz ósea y osteoclastos es máxima durante las 24-48 horas, es decir de mayor duración.^{4, 11}

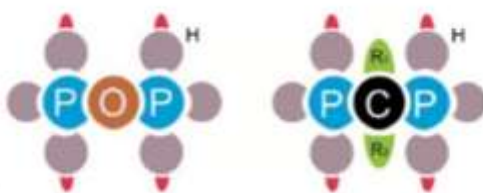


Figura 1: Estructura tridimensional de los pirofosfatos y los bifosfonatos. Demostración del oxígeno sustituido por el carbón para mayor resistencia a la ruptura enzimática.⁵ **Obtenida de:** a Warford JH, Grandhi RK, Tira DE. Prediction of maxillary canine impaction using sectors and angular measurement. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 2003; 124(6): 651-655 ³⁶ b Autores.

1.2.2 CLASIFICACIÓN DE LOS BIFOSFONATOS

Los BFs (bifosfonatos) se clasifican de acuerdo con el contenido en: BFs con nitrógeno como el zoledronato y alendronato que pueden restaurar la inhibición de la osteoclastogénesis y los que no tienen nitrógeno como el etidronato y el clodronato que conducen a la pérdida de energía en los osteoclastos. A pesar de que difieren en su composición mantienen una función en común que es la inhibición de la actividad de resorción de los osteoclastos.¹²

1.2.3 MECANISMOS DE ACCIÓN DE BIFOSFONATOS

Los mecanismos de acción de los bifosfonatos es la inhibición de la reabsorción ósea por supresión de la actividad osteoclástica.^{2,4}

Esto se produce por acumulación de los bifosfonatos en el interior de los osteoclastos como análogos no hidrolizables del adenosín trifosfato (ATP).^{4,13} Afectando de tal manera a la capacidad de reparación y regeneración de tejido óseo en una intervención quirúrgica y la destrucción a nivel de la barrera de queratina propia del epitelio bucal, lo que explica la necrosis ósea en los maxilares; impidiendo la correcta cicatrización de la herida con exposición del hueso.^{2,10}

1.2.4 FARMACOCINÉTICA DE LOS BIFOSFONATOS

Los Bifosfonatos que son administrados por vía oral se absorben en el intestino delgado casi el 90 al 99% y del 1 al 10% son para el hueso, generando un efecto de goteo en la médula ósea y afectando en menor grado a las células precursoras. Se mantienen en el organismo con una vida media que oscila entre 30 minutos y dos horas. Pueden permanecer hasta un próximo de 10 años en el metabolismo óseo. Se concentra mayormente en la orina y saliva. El uso de BP y otros medicamentos antirresortivos tienen efectos adversos ya sea trastornos gastrointestinales u osteonecrosis en los huesos maxilares (ONM).⁵

Los Bifosfonatos se liberan una vez que el hueso en donde fue depositado es totalmente reabsorbido.¹⁰

1.3 HUESOS MAXILARES Y MANDÍBULA

Los huesos maxilares superior e inferior son un tejido en los cuales los dientes se implantan. El diente y los tejidos que rodean a la pieza dental son una unidad funcional que en odontología se le denomina “periodonto de inserción”, se encuentran conformados por cemento radicular, ligamento periodontal y hueso alveolar. El “Periodonto de protección” es aquel que está relacionado con tejidos blandos periféricos al diente, como es la encía libre, adherida y mucosa bucal.¹⁴

Se van a desarrollar a través de la formación de huesos intramembranosos a diferencia de los huesos largos que se forman por osificación endocondral, determinadas las variaciones anatómicas como la densidad y proporción, se caracterizan por un gran contenido de colágeno y poca cantidad de hidroxilasa. La combinación de todas estas características ayuda al proceso de recambio óseo, para cumplir con las necesidades mecánicas.¹²

El remodelado óseo es el proceso en el cual los huesos cambian en respuesta a influencias fisiológicas o fuerzas mecánicas, dando lugar a una respuesta adaptativa al estrés. Las poblaciones celulares que forman parte de este proceso son: osteoblastos y osteoclastos, que cumplen con la remodelación ósea que se da secuencialmente desde la reabsorción de hueso viejo para evitar la acumulación de micro lesiones a generar la formación de nuevo hueso. La reabsorción ósea esta mediada por los osteoclastos que tarda aproximadamente 2 a 4 semanas durante cada ciclo de remodelación en cumplir su acción. Posterior a la fase de reabsorción, se inicia la fase de renovación ósea. En el proceso de formación de hueso se tarda aproximadamente de 4 a 6 meses y es controlado por los osteoblastos que desarrollan la osteoprotegerina (OPG). La OPG, es una proteína que cumple con la acción inhibidora de la función de los osteoclastos.⁵

1.4 OSTEONECROSIS DE MAXILARES ASOCIADO CON BIFOSFONATOS

La osteonecrosis en los maxilares es una patología poco frecuente que afectan áreas del hueso de la región maxilo-facial, se caracteriza por la interrupción del suministro vascular. Las cuales permanecen expuestas al menos por 8 semanas como promedio de tiempo, se da en pacientes con prescripción de bifosfonatos (alendronato, risedronato, ibandronato, ácido alendronico); ya sea por vía oral o por intravenosa en ausencia de terapia de radiación en la cabeza y cuello, siendo de mayor incidencia en los BF que son administrados por vía intravenosa .^{11,15,16}

Es importante recalcar que el hueso se encuentra expuesto a la colonización bacteriana en boca siendo que la Actinomicetes es la más frecuente en la exposición.¹⁶

1.4.1 MECANISMOS DE PATOGÉNESIS

Ellos incluyen remodelación ósea alterada, inflamación e infección, inmunidad alterada. Toxicidad del tejido blando y la inhibición de la angiogénesis.¹²

1.4.2 FACTORES DE RIESGO

Los riesgos son multifactoriales e incluyen a pacientes que han usado fármacos antirresortivos, inhibidores de RANK-L o antiangiogénicos de 3 a 4 años, pacientes con antecedentes de cáncer y que se administran Bifosfonatos por vía intravenosa, pacientes con Diabetes y VIH, en muchos de los estudios revisados se le atribuyen a la mala higiene oral, tabaquismo, alcohol como condiciones que aumentan la incidencia y empeora las condiciones de una correcta curación.^{10, 11, 13}

A parte en factores de riesgo que podemos encontrar en la consulta odontológica son relacionadas a las intervenciones quirúrgicas como una extracción dental, cirugías dentoalveolares, caries no tratadas, colocación de implantes, úlceras o lesiones crónicas por mal adaptación de prótesis dentales, infecciones pulpares, enfermedades periodontales, y torus palatino o mandibular.^{3,4,7,16}

Según un estudio realizado por Soares Al. determina como factor potencial de riesgo las citas con Odontólogos ya que observó una mayor incidencia de Osteonecrosis de Maxilares por uso de Medicamentos en pacientes oncológicos que tenían tres veces más citas con el dentista que los pacientes oncológicos sin osteonecrosis de maxilares, esto se debe al desconocimiento del profesional en cuanto a las reacciones adversas de los Bifosfonatos.¹⁷

1.4.3 FORMAS DE PRESENTACIÓN

La enfermedad se presenta a manera de dolor es el primer indicio, pero en ciertas ocasiones se puede presentar asintomática durante semanas o meses y solamente se evidencia al encontrar hueso expuesto en los Maxilares.^{11,18} Las lesiones pueden aumentar su tamaño formando una fístula oroantral patológica que puede progresar hasta los senos paranasales donde hay riesgo de fractura maxilar.^{11,19,20}

Su principal formación es posterior a una intervención quirúrgica menor.³ La cual a través de signos inflamatorios locales o mediante cuadros infecciosos ya sea por abscesos apicales o sinusitis maxilar. Refieren una sensación de pesadez y entumecimiento de la mandíbula.^{18,19,20}

1.5 INCIDENCIA

Según estudios revisados existe una mayor incidencia de osteonecrosis en los huesos maxilares por su características clínicas y anatómicas que presenta y porque se encuentran en constante recambio óseo, además de estar expuestos a medio siendo un espacio ideal para la proliferación bacteriana.^{3,5}

La mandíbula tiende a ser la más afectada por su vascularización terminal, reportándose en un porcentaje de 72 a 82% de casos y en el maxilar está presente con un 8 a 18% de casos siendo de más predominio en la región de premolares y molares.^{3,7,9,20}

La Federal Drug Association (FDA) considera a los Bifosfonatos como drogas seguras, las cuales el 93% de ONM está asociada a altas dosis y por administración endovenosa y el 7% restante corresponde a una terapéutica administrada vía oral.^{9,10}

1.6 DIAGNÓSTICO

El Diagnóstico es netamente clínico, pero también se necesitan estudios radiográficos como la ortopantomografía, y la TAC (Tomografía Axial Computarizada) permitiendo una fácil valoración del estado del trabéculo óseo y la extensión de la zona de osteólisis.

11

1.7 HALLAZGOS RADIOGRÁFICOS

Radiográficamente se puede observar una radioopacidad mal definida como se puede observar en la figura 2, producto de la osteoesclerosis, con o sin secuestros y área radiolúcidas por la osteólisis, este examen no es suficiente para determinar una osteonecrosis en los maxilares, se debería complementar con una TAC (figura 3) la cual detecta áreas de erosión cortical con hueso escleroso adyacente, proliferación perióstica, extensión de necrosis, los secuestros óseos, fístulas que van hacia los senos paranasales y fosas nasales, oscurecimiento del ligamento periodontal. Este método es más eficiente y rápido para un diagnóstico temprano.^{11,21} Podemos incrementar como examen a la TAC que puede revelarnos de manera más clara y precisa la destrucción del hueso cortical Buco-lingual siendo útil en el diagnóstico temprano de Osteonecrosis de Huesos Maxilares.⁵ (Fig 3)

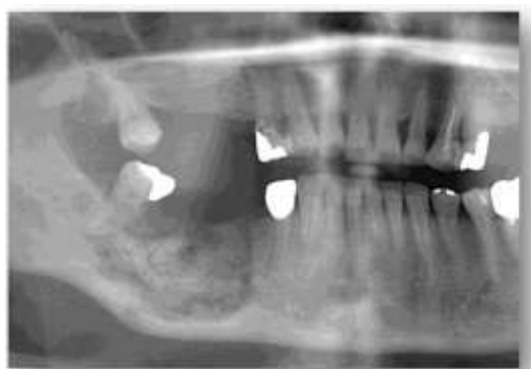


Figura 2: Radioopacidad mal definida en la región posteroinferior de la mandíbula.

Obtenida de: a Kishimoto H, Noguchi K, Takaoka. Novel insight into the management of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *Japanese Dental Science Review* 2019; 55(1): 95-102 ⁴⁰ b Autores

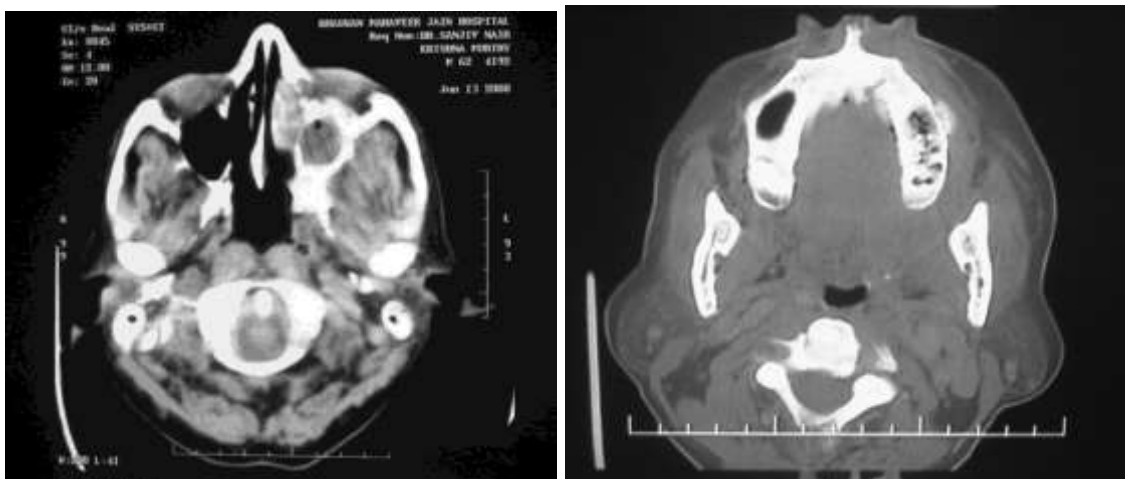


Figura 3: TAC tomada como ejemplo de un caso clínico en la cual se puede observar un secuestro y osteólisis en el área maxilar superior izquierda.

Obtenida de: **a** Kolar T, Nair SC, Kumar B. Osteonecrosis of Maxilla Secondary to bisphosphonate therapy: A case Report. *J Maxillofac Oral Surg* 2015; 14(1): 52-56 ¹¹ **b** Autores

1.8 PRUEBAS DE LABORATORIO

Dentro de los exámenes de Laboratorio es esencial determinar la prueba del CTX (telopéptido C terminal de reticulación).^{5, 22}

La Prueba del CTX va a determinar en los pacientes que consumen bifosfonatos el nivel de riesgo de osteonecrosis en los huesos maxilares, también aplica si es que el paciente alguna vez en su vida tomó bifosfonatos.²³

Se mide mediante un índice biológico (Pg/ml picogramos por mililitro) la cual determina la remodelación ósea y la resorción siendo un parámetro de la actividad osteoclástica. Los valores normales de CTX en pacientes adultos van entre 350-500 Pg/ml.^{5, 23}

Dentro de los valores en pacientes que consumen Bifosfonatos tenemos:

| NIVELES DE RIESGO DE ONM | VALORES DE BF _s |
|--------------------------|----------------------------|
| RIESGO ALTO | Menos de 100 pg/mg |
| RIESGO MODERADO | 100 a 150 pg/ml |
| RIESGO BAJO | Mayor de 150 pg/ml |

Tabla 1: valores de CTX de acuerdo con el nivel de riesgo que tiene el paciente de padecer ONM

Obtenida de: Cortez MC, Fernandez R. Osteonecrosis de los maxilares: fisiopatología, diagnóstico y tratamiento. *ES odontol* 2016; 29(2). ; Fernandes L, Curra C, Salles M, Deantoni CC, Matsumoto MA, López C, Martins M. Surgical management of bisphosphonates-related osteonecrosis of the jaws: literatura review. *Oral and Maxillofacial Surgery* 2016 20, 9-17.^{5,23}

Se recomienda que si el paciente presenta un riesgo alto en la consulta odontológica el profesional debería aplazar el tratamiento quirúrgico si este no se considera de carácter urgente.^{22,23}

1.9 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

- El diagnóstico diferencial debe ser exhaustivo ya que puede ocurrir exposición de hueso en boca en pacientes que no han sido administrados con bifosfonatos, pudiendo ser osteomielitis, retardo en la cicatrización alveolar post exodoncia, alveolitis seca, sinusitis, gingivitis, tumores, desarrollo de secuestros óseos, osteorradionecrosis, lesiones periapicales. Es necesario un examen histopatológico para descartar estas posibilidades.^{5,14,23}

1.10 EVALUACIÓN CLÍNICA DE ONM:

La evaluación clínica de la ONM se da mediante un sistema de clasificación propuesto por la AAOMS en la cual se lo estadifica de acuerdo con la presencia de signos y síntomas en el paciente y seguido de su respectiva estrategia terapéutica especificada para cada etapa, como se detalla en la tabla 2.⁷

| ETAPA | SIGNOS Y SÍNTOMAS | TRATAMIENTO |
|-----------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|
| EN RIESGO | Paciente que está en tratamiento con BFs orales o IV, no hay evidencia de hueso necrótico | No es necesario el tratamiento, sólo requiere educación al paciente |
| Grado o Etapa 0 | No hay exposición de hueso necrótico, pero hay síntomas clínicos inespecíficos como puede ser el origen de una odontalgia inexplicable y con hallazgos radiográficos | Tratamiento: Antibióticos y analgésicos. |
| Grado o Etapa 1 | Exposición de hueso necrótico, asintomático y sin signos de infección aguda y hallazgos radiográficos con pérdida y reabsorción de hueso, no | Tratamiento: Uso de Analgésicos y Antibióticos. |

| | | |
|-----------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | existe formación de hueso posterior a una exodoncia, engrosamiento u opacidad del ligamento periodontal. | |
| Grado o Etapa 2 | Exposición de hueso necrótico con fistulización intra o extraorales en asociado a dolor y signos de infección. | Tratamiento: Colutorios de clorhexidina, Controles clínicos cada 15 días y Educación al paciente si continúa o no el tratamiento con BFs, desbridamiento para aliviar irritación de tejidos blandos, control de infección. ⁸ |
| Grado o Etapa 3 | Exposición de hueso necrótico asociado a dolor, signos de infección, fístula cutánea y evidencia clínica o radiográfica de secuestro óseo u otra complicación como fracturas patológicas, fístula extraoral, comunicación oronasal, osteólisis. | Tratamiento: Colutorios de clorhexidina, terapia antibiótica, analgésicos, desbridamientos quirúrgicos. |

Tabla 2: ESTADIOS Y TRATAMIENTO DE ONMRM (Ruggiero, S.2014)

Obtenida de: Fernández EA, Lisboa D, Padilla P. Osteonecrosis mandibular relacionada con medicamentos: conceptos teóricos y prácticos actuales para el odontólogo general. *Rev odontología vital.* 2018; 29 (2): 19-32.⁸

1.11 ÍNDICES DE DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la OMAM (osteonecrosis de maxilar asociado a medicamentos), según lo establecido por la AAOMS (Asociación Americana de Cirujanos Orales y Maxilofaciales) en pacientes que tengan las siguientes características:

- Tratamiento actual o previo a Bifosfonatos como antirresortivos o antiangiogénicos.¹³

- Exposición de hueso o la presencia de una fístula intraoral que esté por más de 8 semanas sin signos de cicatrización. Sin antecedentes de radioterapia o metástasis ósea en los maxilares.¹⁵

1.12 PROTOCOLO DE ATENCIÓN

Inicialmente el médico tratante debe informar al paciente de los riesgos que posee el consumo de Bifosfonatos.³

De acuerdo con el protocolo se puede dividir a los pacientes en aquellos que van a empezar el tratamiento o los que ya reciben el tratamiento con bifosfonatos al momento de la atención odontológica de especial manera cuando se va a realizar una extracción dental.

A continuación, se describe cada protocolo de acuerdo con la situación presente:

- Pacientes antes de recibir tratamiento con BF: En estos pacientes es de suma importancia realizar una examinación clínica y radiográfica muy cuidadosamente.³

1.12.1 Se recomienda antes de iniciar con la administración de bifosfonatos:

1. Interconsulta con el médico.
2. Realizar una Consulta odontológica.¹⁰
3. Examen Radiográfico (ortopantomografía y periapical).⁵
4. Eliminar todos los focos infecciosos y así prevenir procedimientos quirúrgicos a futuro.⁵
 - a) Exodoncias
 - b) Cirugías periapicales
 - c) Endodoncias y restauraciones.
 - d) Control de placa
 - e) Control de caries
 - f) Prótesis (asegurarse de una correcta adaptación).^{3,5}
5. Esperar un tiempo adecuado para que se produzca la cicatrización correspondiente (un mes).^{3,5}
6. Instruir al paciente para una adecuada higiene oral.
7. No considerar la posibilidad futura de colocar implantes.
8. Se recomienda profilaxis ATB para cualquier procedimiento invasivo.
9. No se debe extender la terapia en un tratamiento no invasivo, en caso de ser invasivo se debe esperar un mes como máximo para iniciar el tratamiento.
10. Realizar controles odontológicos periódicos.^{3, 5, 10, 22}

1.13 PACIENTES EN TRATAMIENTO CON BFS

En la actualidad se considera que los pacientes que toman bifosfonatos vía oral hasta cuatro años y sin factores de riesgo se puede realizar una intervención quirúrgica, la Asociación Americana de Cirujanos Orales Maxilofaciales (AAOMS) dicen que se debería suspender los fármacos de dos a tres meses antes y dos meses después en los pacientes que llevan consumiendo este fármaco por tres años y que mantengan condiciones sistemáticas favorables.³ Los pacientes que reciben por vía intravenosa tienen un mayor riesgo de presentar complicaciones por lo tanto estaría contraindicado cualquier procedimiento quirúrgico que involucren tejido óseo.^{1,3}

1.13 Recomendaciones odontológicas a considerar durante la terapia con bifosfonatos

1. Examen clínico.
2. Examen radiológico: determinar osteólisis, osteoesclerosis
3. Instrucción y Motivación de Higiene Oral.
4. Control de Caries.
5. Tratamiento de conductos no quirúrgico y amputación de corona de ser necesario
6. Evitar la exodoncia.
7. Movilidad de grado 1 y 2: Ferulizar
8. Movilidad de grado 3 con o sin absceso: exodoncia + ATB terapia, existe una alta probabilidad de que la osteonecrosis esté presente.
9. Evaluar zonas de posible presión o fricción protética: aliviar.^{3,5,10}

1.14 MANEJO CLÍNICO

La prevención nunca dejará de ser el mejor tratamiento para los pacientes que consumen Bifosfonatos.⁴

En estos pacientes se debe evitar tratamientos que involucren directamente al hueso y despegamiento del periostio, no es apto la realización de implantes dentales y si en un caso la única opción es la exodoncia o algún tratamiento directo en hueso se recomienda tener una preparación preoperatoria.¹³ Una vez presentado el caso habrá que considerar la disminución de la dosis o la suspensión del tratamiento tres meses antes a la intervención, considerando el riesgo- beneficio. Es esencial la comunicación odontólogo y médico tratante en este momento.^{1,5,22}

Se plantea tres opciones para el manejo clínico:

1. Drug Holiday: en los pacientes crónicos se suspende temporalmente la medicación, con el objetivo de reducir el riesgo de efectos secundarios. Se solicita una interconsulta con el médico tratante para realizar una evaluación, varios autores discrepan el tiempo de suspensión que va desde un día hasta dos meses antes del acto quirúrgico y de uno a dos meses después. Este procedimiento es puesto en duda por los riesgos que tienden a darse al abandonar el tratamiento que puede producir un deterioro de la salud ósea general del paciente.^{8,13}
2. Retraso del tratamiento quirúrgico: Los pacientes de alto riesgo tienen esta opción que según la AAOMS (Ruggiero S 2014) es la más recomendada, cuando un diente con enfermedad periodontal o caries que no puedan ser tratados. Para evitar la exodoncia de la pieza se puede realizar la endodoncia de la misma, y el corte de corona asegurándose de que el tratamiento no pueda ser un foco de infección a futuro. Evitar técnicas de endodoncia que involucren más allá del ápice. En caso de una movilidad grado I O II se realizará una ferulización.^{13,22}
3. La tercera opción propone técnicas quirúrgicas que disminuyan la incidencia de ONM, que incluyen:
 1. Cuidados transoperatorios: Profilaxis Antibiótica, realización de un tratamiento menos invasivos, incisiones realizadas con especial cuidado, evitar de motores quirúrgicos para la remoción de hueso que utilicen excesivo calor, alisado de bordes y espículas óseas, suturar la herida
 2. Cuidados postoperatorios: uso de terapia antibiótica, uso de colutorios de clorhexidina, no usar prótesis, mantener una dieta blanda. El tiempo aproximado de cicatrización del tejido blando va de cuatro a cinco semanas, controles periódicos.^{13, 16, 22}

En el caso de presentarse ya dicha patología como primer punto se procederá a realizar un lavado con clorhexidina al 0.12%, irrigación local, Curetajes, resección en bloque, secuestrectomía y la terapia en cámara de oxígeno hiperbárico (HBO) y antibioticoterapia de preferencia amoxicilina con ácido clavulánico. El tratamiento dependerá del estadio que presenta el paciente.^{1,4}

La terapia en cámara de oxígeno hiperbárico es un tratamiento en el cual se inhala oxígeno al 100% en una cámara a una presión absoluta de 1,5 a 3 atm. Se ha demostrado que la HBO incita a la curación de los alvéolos en los que se evidencia una extracción aumentando la formación de hueso nuevo, reduce el riesgo de infección en

los tejidos dañados y promueve la angiogénesis, la cual se inhibe por acción de los bifosfonatos, aumenta la neovascularización, los niveles celulares de oxígeno es reconocido por sus efectos antimicrobianos y su capacidad de cicatrización de heridas e interfieren con los osteoclastos, favoreciendo a la maduración y actividad de estos. Se aplica en un transcurso de 17-20 sesiones preoperatorias es decir ya sea previo al curetaje, la debridación e irrigación del tejido necrótico complementándose con terapia antimicrobiana, una vez concluido se realiza de 10-17 sesiones más de terapia postoperatoria con oxígeno hiperbárico, cada sesión puede durar hasta 90 min con una presión gradual de hasta 2.5 atmosferas; estos valores pueden variar dependiendo del caso que se presente, ya que no es concluyente y merece ser más estudiado la aplicación de este tratamiento en la ONMBP.^{1,4}

1.15 TRATAMIENTO PARA OSTEONECROSIS EN MAXILARES

Los Bifosfonatos afecta directamente a las estructuras dentoalveolares inhibiendo el recambio óseo, no se recomienda una intervención quirúrgica por sí sola, debido a que los bifosfonatos producen una disfunción regenerativa del tejido óseo, por lo que extraer únicamente el tejido necrótico no sería eficaz ya que de igual forma el hueso queda debilitado.¹⁵

En últimos estudios se menciona la utilización de plasma rico en Fibrina (PRF), el cual va a impulsar a la reparación del tejido óseo local. El PRF en sus propiedades físicas contiene los factores de crecimiento presentes en las plaquetas que se secretan hasta por 28 días, los cuales son esenciales en la reparación y regeneración de tejidos blandos y además contiene leucocitos que estimulara al proceso de regeneración mediante estimulación en la vascularización de esta manera promoviendo a la síntesis de colágeno, la mitogénesis de los osteoblastos y los fibroblastos las cuales son las células responsables de iniciar la reparación ósea, contiene propiedades reguladoras de la inflamación y secretan citocinas antiinflamatorias, características que juntas estimulan y aceleran la regeneración tisular.⁴

Inicialmente para este procedimiento todo el hueso alveolar será removido dejando únicamente el componente basal, posterior a este procedimiento se coloca dos membranas del plasma rico en Fibrina una en el interior del alveolo y la otra de manera superficial para el cierre de la herida y se finaliza con la sutura de la mucosa.^{4, 15}

Como protocolo inicial de un tratamiento se debería:

1. Informar a paciente de su actual patología
2. Interconsulta con el médico-odontólogo
3. Tomar una biopsia, sólo si el paciente es oncológico
4. Controlar el dolor y la progresión del hueso expuesto
5. Control de infección con antibióticos, irrigaciones de clorhexidina 0.12%
6. No intervenir quirúrgicamente en el área ósea expuesta.^{5,19}

El tratamiento tiene como único objetivo mejorar la calidad de vida del paciente, eliminar el dolor e infección de tejidos duros y blandos, control de la progresión o aparecieron de áreas necrosadas; se han establecido mediante estrategias un tratamiento de acuerdo con el estadio en el cual el paciente se encuentra de acuerdo con la tabla 3.²²

| Estadio MRONM | Tratamiento |
|---------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Estadio 0 | No hay tratamiento indicado; educación e instrucción en higiene oral. Eliminar cualquier causa inflamatoria dental. |
| Estadio 1 | Enjuague bucal (Clorhexidina al 0.12%/3 veces al día). Educación, motivación e instrucción en higiene oral. Seguimiento clínico. Enjuague bucal (0.12% de Clorhexidina/3 veces al día). Tratamiento sistémico con antibióticos. |
| Estadio 2 | 1. Penicilina V-K 500mg/4 veces al día continuo o hasta que el dolor e infección es controlado. Alérgicos a penicilina o no responde a esta: 2. Doxiciclina una vez al día 100mg continuo o hasta que el dolor e infección es controlado. |
| Estadio 3 | Levofloxacina 500mg una vez al día durante la fase sintomática. Azitromicina 500mg una vez al día durante la fase sintomática. Educación e instrucción en higiene oral. No se recomienda realizar desbridamiento por el riesgo de exposición hueso. |
| | Igual manejo del estadio 2. Es necesario recesión ósea (Alveolectomía) o en casos muy extremos mandibulectomía. |

Tabla 3: Tratamiento para ONMRM de acuerdo con el estadio

Obtenida de: Cortes Mc, Fernandez R. Osteonecrosis of the jaws: pathophysiology, diagnosis and treatment. *Rev CES odontol* 2016; 29(2): 65-77⁵.

1.16 ALTERNATIVAS DE UN TRATAMIENTO CONSERVADOR:

No siempre el tratamiento está dirigido a la resolución total de la patología y la lesiones que provoca sino en el alivio de los síntomas con las opciones presentadas en la tabla 4.²¹

| Tratamiento conservador | | |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>Antisépticos</p> <p>Buches o irrigaciones (en el caso que existiera fistula mucosa) periódicamente con:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Clorhexidine 0.12%, • Yodo povidona 10% • Rifamicina 0,05% <p>Alternando los mismos mensualmente con el fin de provocar el reflujo del contenido inflamatorio de las lesiones correspondiente a ONMBPs</p> | <p>Analgésicos</p> <p>AINES (Ibuprofeno, Naproxeno, Flurbiprofeno, Diclofenac, etc).</p> | <p>Antibióticos</p> <ul style="list-style-type: none"> • Amoxicilina 500 mg con ácido clavulánico 125 mg. • Metronidazol 500 mg. • Ciprofloxacina 500 mg. |

Tabla 4: alternativas de tratamiento conservador para ONMBPs(osteonecrosis de maxilares relacionado a bifosfonatos). **Obtenida de:** Puche MS. *Systematic review of protocol of clinical care osteonecrosis treatment 7of bisphosphonate (onmbps)*. Facultad de odontología. UNCuyo. 2017; 11(1)²¹.

1.17 OTRAS ALTERNATIVAS DE TRATAMIENTO:

Dentro de este las alternativas de tratamiento que muchos artículos mencionan es la terapia de ozono que puede favorecer a la estimulación de la proliferación celular y en la reducción de dolor. También tenemos la aplicación de láser a baja intensidad ayudando a mejorar el proceso reparador y estimula al crecimiento linfático y capilar de la sangre, varios autores reportan que son beneficiosos dentro del tratamiento de la ONM, pero se requieren de más estudios ya que aún no está claro un tratamiento definitivo.²¹

1.18 FÁRMACOS INVOLUCRADOS EN LA OSTEONECROSIS DE MAXILARES

Existen otros medicamentos que van a provocar osteonecrosis en los huesos maxilares, se clasifican en dos partes: antirresortivos en los cuales encontramos bifosfonatos propiamente dichos y denosumab; y los antiangiogénicos como la bevacizumab y Aflibercept.²¹

1.17.1 FÁRMACOS ANTIRRESORTIVOS

Los antirresortivos son medicamentos destinados al tratamiento de la osteoporosis y de algunos tipos de cáncer dentro de ellos se encuentran los Bifosfonatos.⁸

DENOSUMAB. - Es un medicamento antirresortivos no pertenece al grupo de Bifosfonatos, cumple con la acción de modificador óseo que reduce el riesgo de metástasis ósea de tumores, sin embargo, a pesar de ser bien toleradas cuentan con efectos secundarios en los huesos como son la hipocalcemia y la osteonecrosis de los maxilares.^{8,12}

Los Bifosfonatos inducen a la apoptosis de forma directa en los osteoclastos, a diferencia del denosumab que evita el proceso de la diferenciación de osteoclastos y suprime el desarrollo de estos. Conservan una característica similar que es el proceso de inhibir los osteoclastos provocado el retraso de la cicatrización ósea y la retención de la inflamación.^{12, 19}

1.17.2 FÁRMACOS ANTIANGIOGÉNICOS

Indicados para patologías cancerígenas, que no se adhieren al hueso.

BEVACIZUMAB: es un inhibidor del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y produce disminución de la angiogénesis. El VEGF es esencial para formar, autorregular y mantener vivos los osteoclastos. Dando como resultado una disminución en la capacidad de reparación ósea.¹⁹

AFLIBERCEPT: Es un medicamento antiangiogénico de acción diferente al de bevacizumab, siendo un receptor de VEGF señuelo soluble. Aflibercept ha sido aprobado para el tratamiento de cáncer colorrectal avanzado.¹⁹

2. RESULTADOS

El término más usados para esta condición dada por la Asociación Americana de Cirugía Maxilofacial en año 2007 es “Osteonecrosis de maxilares relacionada a los bifosfonatos”, pero existe una variedad de términos en referencia como son Osteonecrosis de las mandíbulas debido a la exposición a bifosfonatos, Osteonecrosis inducida por bifosfonatos y osteonecrosis con bifosfonatos.^{5,12}

Los primeros casos de ONM por BFs se publicaron en el año 2003 por Marx y conforme ha pasado tiempo existe un número creciente de los reportes de casos, considerándose como una área ósea expuesta que persiste de 6 a 8 semanas, posterior a un procedimiento Odontológico invasivo en pacientes con historial de consumo de BFs.¹ Más adelante en el año 2006 la Asociación Americana Dental (ADA) destacó como principales síntomas de la patología la presencia del dolor, hinchazón de los tejidos circundantes, infección, supuración de pus, movilidad dentaria y la clásica exposición ósea al medio oral.¹

La búsqueda en la base de datos arrojó un total de 123 artículos de los cuales se examinaron 96 y aplicando los criterios de exclusión e inclusión quedaron un total de 45 artículos para su revisión final considerando información relevante para la elaboración del artículo.

De estos artículos, 12 fueron reportes de casos clínicos de la osteonecrosis de maxilares por acción de Bifosfonatos, 17 artículos de revisión bibliográfica, 4 Estudios Retrospectivos, 3 Estudios Transversales y 3 estudios de Casos-Controles, 2 Revisiones Sistémicas, 2 estudios observacionales, 1 Estudio Estadístico Descriptivo y 1 de cohorte prospectivo. De acuerdo con el idioma son 22 artículos en español y 23 en inglés.

Para determinar el protocolo de manejo de osteonecrosis de maxilares antes, durante y después del consumo de BFs se utilizaron 9 artículos de los cuales 6 fueron de revisión bibliográfica, 2 fueron casos clínicos y uno de revisión bibliográfica y casos clínicos, para la formulación de generalidades de ONM se usaron 9 artículos, en la identificación los factores de riesgo se usaron 8 artículos, además se obtuvieron 5 artículos para el apartado del tratamiento desde un conservador hasta un quirúrgico.

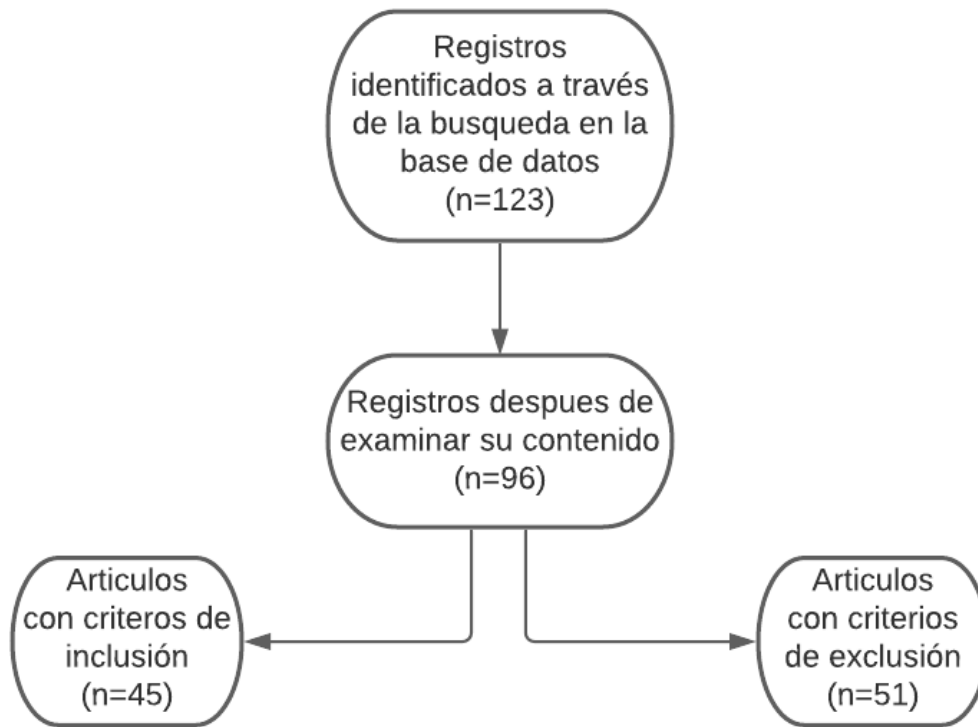


Fig. 3: Diagrama de la estrategia de búsqueda de la evidencia científica.

3. DISCUSIÓN

Esta revisión bibliográfica se realizó con el único objetivo de actualizar información por evidencia científica sobre la Osteonecrosis de los maxilares asociados a Bifosfonatos, en cuanto a epidemiología, etiología, clasificación, métodos diagnósticos, el manejo de un protocolo de actuación al consumo de Bifosfonatos y métodos de prevención. La búsqueda exhaustiva realizada arrojó un total de 45 artículos con heterogeneidad metodológica entre los cuales se encuentran retrospectivos, descriptivos, transversales, casos y controles, observacionales, de cohorte prospectivo, revisiones bibliográficas y sistemáticas.

En el año 2007 según la American Society for Bone and Mineral Research, define a la osteonecrosis de maxilares como un área de hueso expuesto que está presente en los pacientes que han consumido BFs con una persistencia de más de ocho semanas, sin antecedentes de radioterapia a nivel de la región maxilar.^{2,36}

Otra aparición clínica que enumera el autor Sa, A en una publicación realizada en Portugal al año 2018 es la presencia de una fístula oroantral que se caracteriza por la comunicación entre la cavidad oral y el seno del maxilar en pacientes con necrosis ósea y dolor, además con presencia de signos de infección y de inflamación por abscesos periapicales y sinusitis maxilar.⁹

El diagnóstico de esta patología es clínico, con un número de sitios de exposición que puede variar y una permanencia asintomática que va de semanas hasta incluso años.¹²

Santori P y Cols, de Argentina en el año 2015, no recomiendan la biopsia ya que podría ayudar a la progresión de la osteonecrosis y formar nuevas lesiones.

En relación a los métodos de Diagnóstico de imágenes existe la radiografía panorámica y el TC (tomografía computarizada), en el caso de la radiografía panorámica nos facilita la visualización de áreas osteolíticas y zonas escleróticas con presencia o ausencia de sequestros, y la TC tiene una mayor aproximación a la lesión con evidencia de fistulas, con una ventaja de que nos permite realizar un diagnóstico precoz.¹¹ Estudio que concuerda con Imai Y y cols en el año 2016 en Japón el cual demuestra la gran utilidad para determinar un diagnóstico más preciso al uso de la Tomografía Computarizada, y concluye que el análisis tomográfico del área molar es mucho más útil para el diagnóstico de la osteonecrosis de maxilares por uso de bifosfonatos.³⁵

En cuanto a la efectividad de la prueba de telopéptido C terminal Robert E. Marx y Cols en el año 2007 destaca la predicción del nivel de riesgo a desarrollar osteonecrosis maxilar por bifosfonatos antes de realizar un procedimiento invasivo en boca que involucre hueso, pero no se obtienen datos concretos, varios autores se basan en esta prueba determinando los niveles en suero que son proporcionales a la actividad de los osteoclastos, y con estos resultados evaluar el riesgo del paciente a desarrollar osteonecrosis de los maxilares sin embargo, Rivera JM en el año 2018 en Costa Rica³⁶ y Moreno M y cols en el año 2016 en España³⁷ demuestran que esta prueba se encuentra muy cuestionada por falta de respaldo ; mientras que Lorz y cols en Costa Rica al año 2015 ²³ en su estudio concluye que no todos los pacientes que consumen BFs orales padecen de dicha patología a pesar de estar dentro de los parámetros de peligro, concluyendo que el telopéptido C terminal como predictor no es efectivo, pero se obtiene como ventaja calcular el tiempo de suspensión del medicamento para así alcanzar los altos niveles de recambio óseo, disminuyendo así la posibilidad de ONM posterior a un procedimiento odontológico en pacientes que consumen Bifosfonatos.

Con respecto a la Clasificación de las osteonecrosis; Ruggiero y cols en el año 2006 propone tres etapas:

Primera etapa. - exposición ósea sin sintomatología ni signos de infección; Segunda etapa. - presenta exposición ósea y evidencia de necrosis con infección; Tercera etapa. - presencia de exposición ósea, necrosis con infección, fracturas patológicas, fístulas extraorales, osteólisis en mandíbula.⁷

Siendo que en el año 2007 la AAOMS agrega a la clasificación a pacientes con riesgo de padecer OMNBPs sin evidencia de hueso expuesto o necrótico tratado con bifosfonatos ya sea por vía oral o intravenosa. Finalmente, en el 2009 la misma AAOMS agrega una etapa 0 con alteraciones como presencia de sintomatología dolorosa, movilidad dentaria, alteraciones radiográficas o presencia de fístulas con relación a bifosfonatos la única diferencia es la ausencia de hueso expuesto; conforme el paso del tiempo varios autores han ido agregando más información en las etapas de acuerdo con sus experiencias con la patología. Finalizando esta clasificación con las 5 etapas antes mencionadas incluyendo la etapa 0 y agregado el factor de riesgo en el cual el paciente se encuentra sometido a un tratamiento con medicamentos antirresortivos y antiangiogénicos sin sintomatología o necrosis ósea aparente. A partir de esta clasificación varios autores la utilizan, para un mejor diagnóstico y un correcto plan de tratamiento. ⁷

Susan A en el año 2018 en España publicó que una de las enfermedades base de la ONMBF era osteoporosis con pacientes (58%), cáncer de próstata (11%), cáncer de mama (11%) y mieloma múltiple (20%) siendo de mayor predominancia en las mujeres con el 68% y varones 32%.¹⁵

Por otro lado, la neoplasia más tratada con BFs en la mayoría de los estudios analizados fue el cáncer de mama (84.0%), seguido de cáncer de próstata (16.0%), osteoporosis y mieloma múltiple.^{30,31,38}

En cuanto a la incidencia de la Osteonecrosis de Maxilares varía de acuerdo con los factores de riesgo locales.^{30,38} Como principal factor desencadenante de ONM por uso de BFs en la consulta odontológica se encuentra la extracción dental invasiva.¹⁸ Kishimoto, H en Japón al año 2019 publicó que el porcentaje de casos de osteonecrosis de maxilares por uso de bifosfonatos es del 67% posterior a una exodoncia.⁴⁰ Valores cercanos al reporte de Sartori P en su presentación de un caso clínico publicado en la Revista Argentina Radiológica al año 2015 el cual obtuvo como resultado un total del 78% de casos ONM postexodoncia.¹¹ Fernández E, en su estudio realizado en la universidad San Sebastián de Chile en el año 2018 determina la posibilidad de realizar exodoncias dentales en pacientes con terapia de BFs sin necesidad de suspender el fármaco siempre y cuando se puedan mantener bajo control los factores de riesgo y siguiendo correctamente el protocolo quirúrgico, con cautela de una infección.¹³

En la variable de edad y el género, Cuevas MV, en el año 2016 en su estudio de prevalencia de ONM en pacientes oncológicos que consumen BFs del Hospital General de México reportan una baja prevalencia de ONMBPs en pacientes masculinos en un promedio de 5%, por el contrario, el sexo femenino fue de 84.0% de población y de acuerdo con la edad de mayor prevalencia para el desarrollo de la ONM fue de 55.91 años, la razón es porque estos pacientes mayores son los que se exponen a largos periodos de tratamiento con dichos fármacos.

Es muy probable que la osteoporosis, y por lo tanto la necesidad de los antirresortivos, sea más común en mujeres posmenopáusicas de edad avanzada.³¹ Hui B, en Singapur al año 2018 informó sobre el riesgo a desarrollar ONMBPs en pacientes posmenopáusicas con bisfosfonatos orales que esta entre uno en 1.262 y uno en 4.419 (0,02% –0,07%). Sin embargo, de acuerdo a la información limitada disponible, se encontró que la incidencia de ONMBPs en pacientes se duplicaba, de 0.1% a 0.21%, si estaban en tratamiento con bisfosfonatos orales durante más de cuatro años.⁴⁴

En el año 2007, Marx fue quien descubrió que los bifosfonatos tienden a acumularse en el hueso de especial manera cuando se administran por vía intravenosa y en altas dosis, Por lo tanto se determina al tiempo de consumo de bifosfonatos intravenosos como un factor de riesgo esencial a tomar en cuenta, siendo que la incidencia de ONM por esta vía se estima en un 95%.^{5,30,43} Según autores como Kishimoto, H y cols en el año 2019 en un publicación realizada en Japón, informa que en los pacientes con dosis bajas de BFs vía oral es menos frecuente la incidencia de dicha patología (menos del 1%).⁴⁰

Es importante mencionar que el paciente se debe mantener informado sobre los riesgos del consumo de los fármacos, de manera especial cuando van a recibir un tratamiento odontológico invasivo.³² Tomando en cuenta el tiempo de uso y vida de los BFs ya sea por vía intravenosa u oral; sabiendo que los BFs intravenosos permanecen hasta 12 años incluso después de dejar el medicamento, mientras que los BFs orales tiene una duración de más de 3 años hasta un promedio de 5.6 años.^{16,19} Concordando con Padilla RM, en México en el año 2016 quien manifiesta que la vida media de los Bfs perdura por años haciendo que la interrupción del tratamiento antes o después de la intervención dental no serviría de mucho como medida preventiva.⁸ y Skrepnek GH y cols⁴³ en el año 2010 en EEUU concluye que se debería seguir evaluando el uso de los medicamentos vía oral a largo plazo y los efectos adversos en los pacientes que lo consumen.

Cuevas, MV y sus colab³¹ determinan que el BF más usado y potente para el tratamiento de neoplasias malignas por vía intravenosa son el ácido zoledrónico y el pamidronato mientras que Moreno, MM y colab³⁷ demuestran que el alendronato es el BFs más utilizado por vía oral y sirve para tratar enfermedades óseas no malignas como osteoporosis o enfermedad de Paget, que se consideran menos potentes.

Zushi Y³², en el año 2017 publicó un artículo en Japón en el cual determina que el ácido zoledrónico junto con el uso de glucocorticoides se asocia a un mayor riesgo de osteonecrosis de maxilares, ya que estos medicamentos contribuyen al aumento de la resorción ósea, inmunosupresión y dificulta la cicatrización creando un mayor riesgo de infección local.

Fernández, E en una revisión bibliográfica realizada en el año 2017 identifica que no solo los Bifosfonatos provocan tales daños en los huesos maxilares, sino que también existen otros medicamentos con similar acción tal como es el DENOSUMAB e Inhibidores de RANK-L.¹³ A partir de ese entonces se publicaron varios casos de ONM no solamente asociados a los BFs, sino a otros agentes antirresortivo o antiangiogénicos.⁷ Estudio validado por Hallmer F y colabs⁴¹ en el año 2020 en Suecia

en la cual concluyen que la mayor incidencia de OMN(Osteonecrosis de maxilares) es en pacientes tratados de cáncer de mama con denosumab siendo un riesgo del 13.6% en comparación con los pacientes que fueron tratados con ácido zoledrónico en un promedio de 4.1%.

La osteonecrosis se asocia a la muerte de hueso por insuficiencia sanguínea con aumento de presión intraósea, daño vascular y afección en la actividad enzimática. La captación de los BFs por los tejidos óseos tiene una relación directa con la acción del recambio. En los maxilares el recambio es diez veces más que en huesos largos y el remodelado óseo de la mandíbula alcanza hasta un 40% por año justificando la mayor probabilidad de osteonecrosis en dicha zona.³⁶

Muchos estudios concluyen que la osteonecrosis es de mayor incidencia en la mandíbula por sus características anatómicas y microbiológicas; la irrigación es relativamente menor en relación con el maxilar superior, la zona periodontal se encuentra con mayor susceptibilidad a infecciones e inflamaciones, los dientes poseen una mayor fuerza de oclusión y mantiene un metabolismo muy activo con un alto grado de recambio a diferencia de otros huesos del cuerpo.^{36,40}

Cortes, M.C y cols⁵ en su revisión publicada en Medellín al año 2016 manifiesta que el 68.2% de casos de exposición de hueso necrótico es mandibular, el 27.7% en el maxilar y en ambos huesos es de 4.2%. Valores que coinciden con Gavalda y cols⁷ en su publicación realizada en Valencia, España en el año 2016 que determina un porcentaje de osteonecrosis en la mandíbula de 62 a 82% de los casos y en el maxilar de 8 a 28% de casos y en ambos maxilares hasta el 20% y destaca que la mayor prevalencia es la región de premolares y molares. En cuanto al tiempo de aparición Sartori P y cols¹¹, en la ciudad de Argentina al año 2015 describe que la necrosis en la mandíbula aparece a partir del cuarto mes de ser tratado y el 10% de pacientes tratados alcanzaron a los 36 meses.

En varios estudios llegan a la conclusión que no existe un tratamiento en específico para la osteonecrosis de los maxilares relacionado a medicamentos, pero hay varias opciones de acuerdo al estadio de la patología, desde el empleo de antibioticoterapia, control de higiene hasta una intervención quirúrgica en estadios mayores; varios estudios han demostrado efectividad en cualquier fase de la patología, con el único objetivo de controlar la infección y el dolor de tejidos blandos y duros para evitar o minimizar la necrosis de los huesos. El tratamiento no siempre está dirigido a la resolución de las lesiones, sino que pretende aliviar los síntomas y su pronóstico va a depender del nivel de riesgo o estadio que presenta el paciente. ^{15,38}

Murase Y y cols³⁹ en el año 2020 en Japón contempla la necesidad de un tratamiento quirúrgico para ONMBPs en una etapa más avanzada como la resección quirúrgica; y Puche MS¹⁹, en el año 2017 en su revisión sistémica destaca el hecho de eliminar el secuestro óseo móvil para facilitar la cicatrización de los tejidos blandos en cualquier etapa de la patología y Bast F y cols⁴² en el año 2013 en su revisión publicada en Alemania concluye que es necesario la eliminación del tejido óseo infectado sin opción a recuperarse por tanto siempre en el tratamiento debe estar indicado la correcta higiene dental para prevención de infecciones.

Salazar J.D y cols⁴ en un estudio de la utilización de PRF (proteína rica en fibrina) como una alternativa de tratamiento para la osteonecrosis por bifosfonatos en la Quito – Ecuador en el año 2016 obtuvo excelentes resultados con un cierre de los defectos y la eliminación de sintomatología sin antecedentes de recidiva, pero refiere que se necesita realizar más estudios. El tratamiento para la patología en estadio 2 y 3 varían desde la aplicación de enjuagues bucales con clorhexidina, irrigaciones, antibióticos sistémicos, desbridamiento de la herida, secuestrectomía, la utilización de cámara hiperbárica, la suspensión de los bifosfonatos. La epitelización es importante en el control de infecciones ya que el hueso se encuentra expuesto a la cavidad oral siendo susceptible a cualquier microorganismo con la utilización de colgajos o injertos.

Varios profesionales no tiene en conocimiento de los bifosfonatos ni su administración, Allais M,² realizó un encuesta en el año 2016 en Venezuela demostrando que solo el 4% de médicos recomiendan la interconsulta odontología a pacientes con BFs y destaca que es de vital importancia informar al paciente sobre los riesgos de dichos fármacos, ya que inicialmente se puede prevenir los efectos de la osteonecrosis en maxilares por el consumo de bifosfonatos, ya que si los médicos de cabecera advierten de dichos efectos se podrían remitir al odontólogo quien podrá realizar tratamientos preventivos y así evitar tratamientos invasivos cuando el paciente empiece con el consumo de dichos fármacos.

Kim JW et al cols³³ en el 2016, Corea reporta el porcentaje de interconsultas dentales antes, durante y después de la administración de BP sigue siendo bajo, con un porcentaje de menos del 30%. Por tal razón se recomienda la necesidad de comunicar al paciente la importancia de un examen dental y así generar un sistema de interconsultas bien coordinado con el objetivo de mantener una comunicación abierta y el intercambio de experiencias entre los campos de la odontología con la medicina. Al igual que Mucke, T³⁴ en su estudio realizado en Alemania y publicado en el año 2016 confirma que un gran efecto preventivo es un tratamiento profiláctico oral y maxilofacial

antes del consumo de bifosfonatos esto junto con seguimientos cada trimestre reduce de manera significativa el riesgo de osteonecrosis de maxilares por uso de bifosfonatos. Barquero, J⁴⁵ en el 2016 en Costa Rica; investigo en cuanto al conocimiento en la farmacéutica acerca del tema tratado, quienes demostraron mantener un conocimiento general de los BFs, pero un bajo nivel de conocimiento acerca de la osteonecrosis de maxilares por acción de estos medicamentos, así mismo demostraron que los odontólogos mantienen un conocimiento limitado acerca de los BFs, pero posee un concepto claro de la patología.

4. CONCLUSIONES:

Al finalizar el análisis de la literatura actualizada podemos concluir lo siguiente:

- Antes de la actuación en la consulta odontológica se deben considerar los múltiples factores de riesgo que incluye el tratamiento a ser aplicados en los pacientes que consumen o que en algún momento de su vida tomaron bifosfonatos, de ahí nace la importancia de aplicar ciertos protocolos de actuación que varios autores proponen en sus estudios y son expuesto en este artículo.
- La clasificación de acuerdo con signos y síntomas de ONMBFs propuesta por la AAOMS es la más utilizada siendo validada por varios expertos en los últimos años.
- Se debería desarrollar más estudios que permitan implementar estrategias de prevención y tratamiento con ayuda de evidencia científica.
- Para poder determinar un correcto diagnóstico de ONMBFs es necesario realizar todos los estudios clínicos, radiográficos.
- En cuanto al examen del telopéptido C terminal no existe mucha evidencia de su efectividad por lo que se sugiere realizar más estudios.
- Todos los estudios apuntan que existe mayor riesgo de ONMBFs cuando se los administra por vía intravenosa que aquellos pacientes que consumen BF por vía oral.
- Como medida de prevención relevante de la Osteonecrosis de Maxilares resultado de los efectos adversos del consumo de bifosfonatos es la actualización de conocimientos tanto en médicos como en odontólogos y la implementación de la importancia de una interconsulta médico- odontólogo, creando un correcto plan de tratamiento.

5. BIBLIOGRAFIA

- [1] González F, Partida E, Utrera S. Tratamiento de la osteonecrosis de los maxilares. Casos clínicos y revisión bibliográfica. *Rev Mexicana de Cirugía Bucal y maxilofacial* 2015; 11(3):100-109.
- [2] Allais M, Oliveros LG, Ingberg E, Juncosa AC, Maurette PE. ¿Qué saben los médicos especialistas sobre la relación entre bifosfonatos y osteonecrosis maxilar? *Acta Odontológica Venezuela* 2016; 53(2).
- [3] Martínez N, Rubio L, Berrocal I. Extraction in geriatric patients with phosphonates. *Av Odontoestomatol.* 2015; 31(3).
- [4] Salazar J, Unda P, Ortiz A, Sandoval F. Use of PRF as an alternative treatment for osteonecrosis due to bisphosphonates. *First impressions. OdontoInvestigación* 2018.
- [5] Cortés MC, Fernández. Osteonecrosis of the jaw: pathophysiology, diagnosis and treatment. *Rev CES Odontol.* 2016; 29 (2): 65-77.
- [6] Singh M, Sandeep G. Bisphosphonate-Induced Osteonecrosis of the Jaws (BIONJ). *Journal of Maxillofacial and oral surgery.* 2020; 19: 162-167.
- [7] Gavala G, Bagan J. Concept, diagnosis and classification of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw. A review of the literature. *Med oral Patol Oral Cir Bucal.* 2016; 21(3):260-270.
- [8] Padilla M, Puebla AG, Roles C. Osteonecrosis de los maxilares por ingesta de antirresortivos. Revisión de la literatura. *Rev Mex Periodontol.* 2016; 12(3):93-96.
- [9] Sa A, Azevedo L, Pinheiro C, Seixas J, Cunha L. Oroantral fistula in maxillary and jaw osteonecrosis by bisphosphonate. Case report. *Cir plást Iberolatinoam.* 2018 abr-Jun; 44(2).
- [10] Picardo S, Rodríguez S, Rey E. Osteonecrosis maxilar asociada a bifosfonatos en pacientes osteoporóticos. *Rev Esp Cir Maxilofac.* 2015: 103-107.
- [11] Sartori P, Rajcovich G, Taborda N, Salame D, Nally C. Osteonecrosis of the jaw secondary to bisphosphonates. A case Report. *Rev Arg de Radiol.* 2015; 79(1):40-46.
- [12] Zushi Y, Takaoka K, Tamaoka J, Ueta M, Noguchi K, Kishimoto H. Treatment with teriparatide for advanced bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw around dental implants: a case report. *Int J Implant Dent.* 2017; 3(11).
- [13] Fernández E, Padilla P, Reyes C, Lisboa D. Medication-related osteonecrosis of the jaw: current theoretical and useful concepts for the general practitioner. *Odontología Vital.* 2018; 29.
- [14] Fernández E, González H, Castro A, Lisboa D. Osteología: relevancia de conceptos médicos en el ámbito odontológico. *Rev Clin Periodoncia Implantol Rehabil Oral.* 2015; 8(1):83-92.

- [15] Diaz S, Naval L, Muñoz M, Sastre J, Rodriguez J, Diez G. Management of medication- related osteonecrosis of the jaw according to the clinical grade: An análisis of 19 case. *Rev Esp Cirug Oral y Maxilofac.* 2018, 40(3).
- [16] Wan J, Sheeley D, Somerman J, Lee J. Mitigation osteonecrosis of the jaw (ONJ) through preventive dental care and understanding of risk factors. *Bone Research.* 2020 8(14)
- [17] Soares A, Simon S, Gebrim L, Nazario A, Lazaretti M. Prevalence and risk factors of medication- related osteonecrosis of the jaw in osteoporotic and breast cancer patients: a cross-sectional study. *Supportive Care in Cancer.* 2019; 28: 2271-2271.
- [18] Kotur T, Nair S, Kumar B. Osteonecrosis of maxilla secondary to bisphosphonate therapy: A case report. *J Maxillofac Oral Surg.* 2015; 14(1): 52-56.
- [19] Puche M, Campagna C, Fontana M, Jorquera E, Alonso G, Caputo G, Sansone F, Porcel M, Aguado. Antiresorptive and antiangiogenic agent and their relationship with osteonecrosis of the jaws related to medication. *Rev Asoc Odontol Argent* 2019;107: 72-78.
- [20] Hong S, Yoon C, Jung J, Yoon D, Walter C, Kwon Y. A retrospective study of osteomyelitis and osteonecrosis of the jaws and its etiologic implication of bisphosphonate in Asians. *Clinical Oral Investigations.* 2016; 21: 1905-1911.
- [21] Puche M, Aguado C, Sole V, Sansone F. Systematic review of protocol of clinical care osteonecrosis treatment of bisphosphonates (onmbps). 2017; 11(1).
- [22] Rivas C, Cedillo M. Clinical protocol for patients with history of use of bisphosphonate. *Rev ADM* 2017; 74(5): 252-260.
- [23] Lorz P, Varela R. Role of the CTX test for evaluation of the risk in diagnostic and treatment of the jaws induced by the use of bisphosphonates. *International Journal of Dental Sciences.* 2015; 17(1): 41 – 51.
- [24] Mathai P, Andrade N, Aggarwal N, Nerurkar S, Kapoor P. Low-Dose methotrexate in rheumatoid arthritis: a potential risk factor for bisphosphonate- induced osteonecrosis of the jaw. *Oral and Maxillofacial Surgery.* 2018;22: 235-240.
- [25] Kim J, Landayan ME, Lee J, Czar J, Kim S, Myung-Rae K, Cha I. Role of microcracks in the pathogenesis of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *Clinical Oral Investigations* 2016; 20:2251–2258.
- [26] Blessmann J, Camilotti R, Ponte M. Efficacy of laser therapy in the management of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ): a systematic review. *Lasers in medical Science.* 2016; 31:1261-1261.
- [27] Hasegawa T, Kawakita A, Ueda N, Funahara R, Tachibana A, Kobayashi M, Kondou E, Takeda D, Kojima Y, Sato S, Yanamoto S, Komatsubara H, Umeda M, Kirita T, Kurita H, Shibuya Y, Komori T. A multicenter retrospective study of the risk factors associated with medication-related osteonecrosis of the jaw after tooth extraction in patients receiving oral bisphosphonate therapy: ¿can primary wound closure and a drug holiday really prevent MRONJ? *Osteoporosis International.* 2017; 28: 2465-2473.

- [28] Sanchez A, Ruiz Y, Aviles D, Cepeda R, Garcia G. Use of bisphosphonate associated with risk of osteonecrosis in jaws. *Aten Fam.* 2020;27(1):43-46
- [29] Bastistella P, Moura V, Lisboa J, Moraes F, Alves F, Anjos M, Cruz D. Knowledge and attitudes of Brazilian dental students and dentists regarding bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *Supportive Care in Cancer.* 2015; 23: 3421-3426.
- [30] Know Y, Yoon C, Hong S, Lee Y, Ohe J, Kim D. Bisphosphonate related osteonecrosis of the jaws (BRONJ) in osteoporotic males. *Springer Plus.* 2016.
- [31] Cuevas M, Diaz M, Echeverria E, Cuevas J. Prevalence of osteonecrosis of the jaw and oral characteristics of oncologic patients treated with bisphosphonates at the General Hospital of Mexico. *J Korean Assoc Oral Maxillofac Surg.* 2016; 42(6): 365-369.
- [32] Zushi Y, Takaoka K, Ueta M, Noguchi K, Kishimoto H. Treatment with teriparatide for advanced bisphosphonate- related osteonecrosis of the jaw around dental implants: a case report. *Int J implant Dental.* 2017; 3(11).
- [33] Kim JW, Jeong SR, Kim SJ, Kim YS. Perceptions of medical doctors on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *BMC Oral Health* 2016; 16(92).
- [34] Mucke T, Deppe H, Hein J, Wolff KD, Mitchell D, Kesting M, Retz M, Gschwend J, Thalgott M. Prevention of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws in patients with prostate cancer treated with zoledronic acid – A prospective study over 6 years. *J of Cranio-Maxillofacial Surgery.*2016;44(10): 1689-1693.
- [35] Imai Y, Hasegawa T, Takeda D, Kusumoto J, Akashi M, Ri S, Furudo S, Komori T. Evaluation and comparison of CT values in bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *Journal of Oral and maxillofacial Sugery, Medicine and Pathology.* 2016; 28(1): 19–95.
- [36] Rivera J. Metabolic relationships of bisphosphonate induced osteonecrosis of the jaw: review. *Odontología Vital.* 2018; 29.
- [37] Moreno M, Monje F, Solo de Zaldivar M. Bifosfonatos e implantes dentales, ¿son incompatibles? Revisión de la literatura. *Rev Esp Oral Maxilofac.* 2016;38(3):128-135.
- [38] Crespo P, Malanche G, Escamilla M. Osteonecrosis de los maxilares relacionada con medicamentos. Reporte de un caso por el uso de alendronato. *Asoc Mex de Cirug Bucal y Maxilofac, colegio Mexicano de Cirugia buccal y maxilofacial.* 2019; 15(1):13-17.
- [39] Murase Y, Kishimoto K, Yoshida S, Kunisada Y, Kadoya K, Ibaragi S, Sasaki. Surgical resection for advanced bisphosphonate- related osteonecrosis of the jaw associated with fibrous dysplasia: a case report. *Journal of Surgical Case Report,* 2020; 3:1-3.
- [40] Kishimoto H, Noguchi K, Takaoka K. Novel insight into the management of bisphosphonate related osteonecrosis of the jaw (BRONJ). *Japanese Dental Science Review* 2019; 55(1):92-102.

[41] Hallmer F, Bjarnadottir MD, Gotrick B, Malmstrom P, Andersson B. Incidence of and risk factors for medication-related osteonecrosis of the jaw in women with breast cancer with bone metastasis: a population-based study. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology* 2020; 12.

[42] Bast F, Groß A, Hecht L, Schrom T. Etiology and treatment of osteonecrosis of the mandible. *Wspolczesna Onkologia* 2013; 17(3): 281-285.

[43] Skrepnek GH, Sello B, Tangirala M, Jeffcoat MK, Watts NB, Heno JW. Adverse events and intravenous versus oral bisphosphonate use in patients with osteoporosis and cancer in the U.S. *General Dentistry* 2010; 58(6):484-492.

[44] Hui B, Yee R, Puvanendran R, Big S. Medication-related osteonecrosis of the jaw in osteoporotic patients: prevention and management. *Singapore Med J* 2018; 59(2): 70-75.

[45] Barquero J. Osteonecrosis de los maxilares inducida por bifosfonatos. *Odontología Vital* 2016; 25.