



UNIVERSIDAD LAICA “ELOY ALFARO” DE MANABÍ

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

CARRERA DE ODONTOLOGÍA

**PROYECTO DE INVESTIGACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN
DEL TÍTULO DE ODONTÓLOGO**

TEMA:

**“OSTEONECROSIS DE LOS MAXILARES INDUCIDO POR
BIFOSFONATOS”**

AUTORA:

Nicole Valeria Mieles Reyes.

TUTOR:

Dr. Freddy Alberto Ávila Chica.

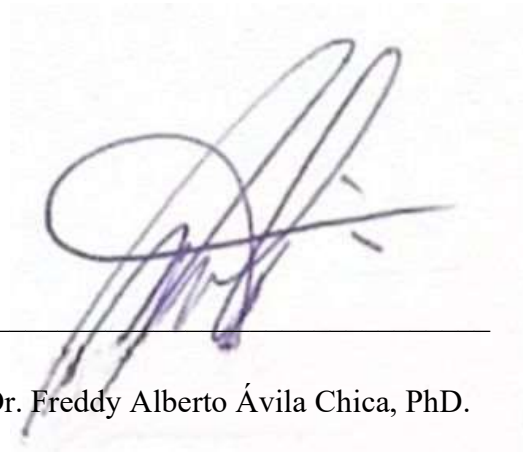
MANTA-MANABÍ-ECUADOR

2023

I

CERTIFICACIÓN

Mediante la presente certifico que la egresada Nicole Valeria Mielees Reyes se encuentra realizando su tesis de grado titulada “**Osteonecrosis de los maxilares inducido por bifosfonatos**”, bajo mi dirección y asesoramiento, y de conformidad con las disposiciones reglamentarias establecidas para el efecto.

A handwritten signature in blue ink, consisting of several overlapping loops and a long horizontal stroke extending to the right. The signature is positioned above a thin horizontal line.


Dr. Freddy Alberto Ávila Chica, PhD.

Director de Tesis

DECLARACIÓN DE AUTORÍA

Yo, Nicole Valeria Mielles Reyes con C.I # 1313465054 en calidad de autor del proyecto de investigación titulado **“Osteonecrosis de los maxilares inducido por bifosfonatos”** Por la presente autorizo a la Universidad Laica “Eloy Alfaro” de Manabí hacer uso de todos los contenidos que me pertenecen o de parte de los que contienen esta obra, con fines estrictamente académicos o de investigación.

Los derechos que como autor/a me corresponden, con excepción de la presente autorización, seguirán vigentes a mi favor, de conformidad con lo establecido en los artículos 5, 6, 8, 19 y además de la Ley de Propiedad Intelectual y su reglamento.


Nicole Valeria Mielles Reyes

C.I 1313465054

APROBACIÓN DEL TRIBUNAL DE GRADO

Universidad Laica Eloy Alfaro de Manabí

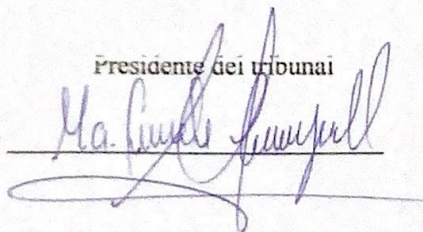
Facultad Ciencias de la Salud

Carrera de Odontología

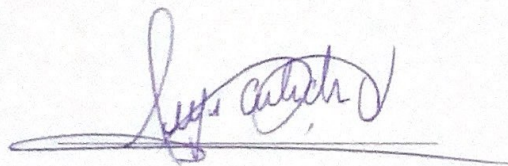
Tribunal Examinador

Los honorables Miembros del Tribunal Examinador luego del debido análisis y su cumplimiento de la ley aprueben el informe de investigación sobre el tema "Osteonecrosis de los maxilares inducido por bifosfonatos"

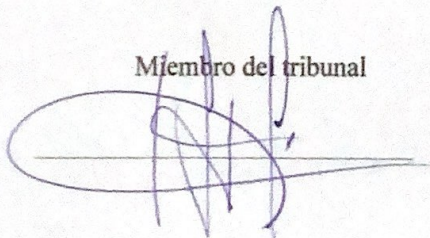
Presidente del tribunal



Miembro del tribunal



Miembro del tribunal



Manta, 17 de Enero del 2024

DEDICATORIA

A mi hijo Nicolas García, por ser mi norte, mi fuerza y mi inspiración, por alegrar cada día difícil, motivarme a seguir adelante y ser la razón por la cual lucho para cumplir cada meta que me propongo, la vida que nos espera es maravillosa y este trabajo de titulación es nuestra puerta hacia el gran futuro que nos espera juntos.

A mis abuelos, Luis Felipe y María Monserrate, por ser ellos un pilar fundamental en mi educación desde mis primeros años escolares, a ellos les dedico este trabajo como muestra de agradecimiento por su sacrificio y por creer en mí y nunca dudar de mis capacidades a pesar de los kilómetros de distancia que nos separan.

A mi madre, Marisol Reyes, por creer en mí, por siempre tener las palabras correctas para alentarme en este camino que sin duda alguna no ha sido fácil, por darme el mejor ejemplo de fuerza y valentía para conquistar mis sueños. Eres mi mayor inspiración mamá.

A mi padre Luis Alberto, por su apoyo, confianza y motivación, por enseñarme que los caminos, aunque sean difíciles se construyen con esfuerzo y dedicación diaria. Se que, aunque estemos en países distintos puedo contar con mi papá en cada paso de mi vida.

A mis hermanos Jasley, Felipe y Jared, por cada palabra de motivación que ha sido necesaria para llegar a cumplir esta meta, quiero decirles que podemos lograr absolutamente todo lo que deseemos y anhelemos con el corazón.

A mis abuelas María Elena y María Teodula por cuidarme y preocuparse por mí en cada jornada de estudio, el amor que me brindaron no me dejó decaer y me motivó a seguir en la lucha diaria.

A la persona que me apoyo incondicionalmente desde que entré a la carrera, quien me motivo a no desistir de mi sueño y sobre todo me brindo las herramientas necesarias para llegar a este punto de mi carrera.

A todos ustedes, seguiré trabajando arduamente, persiguiendo mis metas con toda mi dedicación, y siempre recordare el apoyo incondicional que me brindaron.

Nicole Valeria Miele Reyes

AGRADECIMIENTO

A Dios, por haberme permitido llegar a esta etapa en mi vida profesional, por brindarme sabiduría, fortaleza, salud e inspiración en cada escalón de esta maravillosa carrera llamada Odontología.

A mis padres, abuelos, y las personas que fueron, sin duda alguna, elementos clave para sacar adelante mi carrera universitaria, gracias por todo el esfuerzo y sacrificio, los llevo siempre en mi corazón.

A los docentes de la Carrera de Odontología, por compartir sus conocimientos, por ayudarnos a formar bases sólidas para dar una atención de calidad a los pacientes que lleguen a nuestras manos, por ayudarnos a descubrir las destrezas y habilidades que poseemos. A ustedes queridos Doctores, los recordaré con cariño y gratitud siempre.

A mi tutor de tesis, Dr. Freddy Ávila, gracias por su paciencia y guía en este proceso, sus enseñanzas fueron valiosas para realizar mi trabajo de titulación.

Al departamento de Odontología del Centro de Salud Manta, la Dra. Teresa Zambrano, Dr. Carlos Calderón, Dra. Karla Ortega, Dra. Katty Sánchez. A Don Raúl y Mayte. Quiero expresar mis más sinceros agradecimientos por hacer de mi internado un lugar ameno y lleno de gratas experiencias. Se que el éxito los acompañará en cada paso de sus vidas y yo los recordare con cariño.

A mis amigos y compañeros de carrera, mi apreciado y querido grupo “ECDLA”, sin dudarlo ni un segundo, estoy convencida que el éxito que nos espera es grande, pues nuestra dedicación y esfuerzo ha sido digno de admirar.

A mis amigas Megan Boderó y Anel Castro, quienes en la etapa final de mi carrera me sostuvieron y me dieron todo el apoyo necesario para no decaer y seguir en la conquista de esta meta, me llevo en mi corazón el recuerdo de ustedes como las amigas más maravillosas que encontré en mi carrera universitaria.

Nicole Valeria Miele Reyes

ÍNDICE GENERAL

CERTIFICACIÓN	II
DECLARACIÓN DE AUTORÍA	III
APROBACIÓN DEL TRIBUNAL DE GRADO	IV
DEDICATORIA	V
AGRADECIMIENTO	VI
RESUMEN	IX
ABSTRACT.....	X
INTRODUCCIÓN	1
CAPÍTULO I. EL PROBLEMA.....	2
Planteamiento del problema.....	2
Formulación del problema.....	3
OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN	4
General.....	4
Específicos	4
JUSTIFICACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN	5
CAPÍTULO II. MARCO TEÓRICO	6
Antecedentes de la investigación.....	6
Bases teóricas.....	8
Generalidades de los bifosfonatos	8
Osteonecrosis de los maxilares	9
Medicamentos asociados con la osteonecrosis	10
Diagnóstico de la osteonecrosis inducido por medicamentos	11
Estadificación de la osteonecrosis de los maxilares	12
Manejo de pacientes que reciben medicamentos antirresortivos.....	12

CAPÍTULO III. MARCO METODOLÓGICO.....	14
Tipo y diseño de investigación	14
Criterios de búsqueda.....	14
Criterios de inclusión.....	15
Criterios de exclusión	15
Análisis de los datos	15
CAPÍTULO IV. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	16
DISCUSIÓN	23
CONCLUSIONES	25
RECOMENDACIONES.....	26
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	27

RESUMEN

La osteonecrosis de los maxilares inducida por bisfosfonatos es una patología caracterizada por una necrosis ósea, un retraso en la curación después de una cirugía o extracciones dentoalveolares, dolor, hueso expuesto o secuestrado y formación de fístulas crónicas. Por todo ello, afecta la calidad de vida general del paciente. El objetivo fue definir la relación entre la osteonecrosis de los maxilares y el uso de bisfosfonatos. Para darle cumplimiento a dicho propósito se desarrolló una revisión sistemática en la que se incluyeron 21 artículos. La prevalencia de la osteonecrosis de los maxilares inducida por bisfosfonatos no es tan alta, pero sus consecuencias son de un impacto negativo para los pacientes porque comprometen la calidad de vida al presentarse dolor y necrosis ósea. Es más frecuente en la mandíbula, en el sector posterior y en pacientes masculinos. El principal factor de riesgo para su desarrollo es precisamente el uso de bisfosfonatos. Sin embargo, al hacer otras consideraciones se encuentran factores de riesgo desencadenantes como la realización de una exodoncia o una cirugía para inserción de un implante. La fisiopatología de la osteonecrosis de los maxilares relacionada con bisfosfonatos no está clara y las teorías de mayor aceptación incluyen los cambios en el remodelado óseo, la supresión acelerada de la resorción ósea y la inhibición de la angiogénesis.

Palabras clave: osteonecrosis de los maxilares, osteonecrosis inducida por medicamentos, bisfosfonatos.

ABSTRACT

Bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw is a pathology characterized by bone necrosis, delayed healing after surgery or dentoalveolar extractions, pain, exposed or sequestered bone, and chronic fistula formation. For all this, it affects the patient's general quality of life. The objective was to define the relationship between osteonecrosis of the jaws and the use of bisphosphonates. To fulfill this purpose, a systematic review was developed in which 21 articles were included. The prevalence of osteonecrosis of the jaws induced by bisphosphonates is not so high, but its consequences have a negative impact on patients because they compromise quality of life due to pain and bone necrosis. It is more common in the jaw, in the posterior sector and in male patients. The main risk factor for its development is precisely the use of bisphosphonates. However, when making other considerations, triggering risk factors are found, such as performing an extraction or surgery to insert an implant. The pathophysiology of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw is unclear, and the most widely accepted theories include changes in bone remodeling, accelerated suppression of bone resorption, and inhibition of angiogenesis.

Keywords: osteonecrosis of the jaws, drug-induced osteonecrosis, bisphosphonates.

INTRODUCCIÓN

La osteonecrosis de los maxilares (ONM) asociada con los fármacos bifosfonatos es una afección mutilante e incapacitante durante la cual el hueso mandibular sufre necrosis. A diferencia del hueso trabecular sano, microscópicamente, este hueso necrótico puede estar formado por trabéculas óseas no viables que tienen lagunas vacías, a menudo con bordes irregulares y festoneados, células inflamatorias crónicas o agudas y abscesos o bacterias como *Actinomyces* (Kanwar et al., 2020).

Los primeros casos fueron descritos en el año 2003, cuando 36 pacientes de cáncer que recibían tratamiento con pamidronato o zoledronato y desarrollaron una exposición ósea dolorosa en uno de los maxilares o en ambos que no respondía al tratamiento médico ni quirúrgico. Anteriormente se conocía como necrosis avascular o aséptica de la mandíbula, muerte de la mandíbula, enfermedad de la mandíbula muerta o mandíbula bisfósica (Fassio et al., 2017; Marx et al., 2007).

Sus síntomas incluyen retraso en la curación después de una cirugía o extracciones dentoalveolares, dolor, rotura del tejido blando, entumecimiento, parestesia, hueso expuesto o secuestrado y formación de fistulas crónicas. Es una condición que afecta la calidad de vida general, con una morbilidad sustancial (Lorenzo-Pouso et al., 2021).

El objetivo de esta investigación es definir la relación entre la osteonecrosis de los maxilares y el uso de bisfosfonatos. Para ello se realiza una revisión sistemática que permite resumir la evidencia disponible del tema. El trabajo está dividido en cuatro capítulos. El primero incluye el planteamiento del problema, los objetivos y su justificación. En el segundo capítulo se desarrolló el marco teórico. El tercero explica la metodología que se utilizó y en el último capítulo se resumen los resultados de la investigación.

CAPÍTULO I. EL PROBLEMA

Planteamiento del problema

La osteonecrosis de los maxilares inducida por bisfosfonatos es una patología caracterizada por una necrosis ósea. Para considerarla como tal deben cumplirse ciertos criterios como los siguientes: paciente en tratamiento actual o previo con terapia con bisfosfonatos, hueso expuesto o hueso que se puede sondear a través de una fístula intraoral o extraoral en la región maxilofacial que ha persistido por más de 8 semanas; sin antecedentes de radioterapia en los maxilares o enfermedad metastásica en los maxilares (Ruggiero et al., 2022).

Los bifosfonatos (BP) son una clase de fármacos que se utilizan en una amplia gama de disciplinas que incluyen endocrinología, oncología, ortopedia y odontología. Se prescriben comúnmente para enfermedades óseas como la osteoporosis, la enfermedad ósea de Paget, la hipercalcemia de tumores malignos, las metástasis óseas osteolíticas y las lesiones osteolíticas del mieloma múltiple. Su uso ha dado como resultado una reducción estadísticamente significativa de las complicaciones esqueléticas, incluidas fracturas patológicas, compresión de la médula espinal e hipercalcemia de enfermedades malignas, y ha reducido la necesidad de radioterapia o cirugía ósea posterior (Fliefel et al., 2015).

Estos fármacos son análogos sintéticos de la molécula de pirofosfato natural. Se clasifican en términos generales en función de si contienen o no un átomo de nitrógeno, siendo los bifosfonatos que contienen nitrógeno (N-BP) más potentes que los que no son N-BP. Se diferencian entre sí en la sustitución de las cadenas laterales activas en su columna vertebral estructural fósforo-carbono-fósforo.

La fisiopatología de la osteonecrosis de los maxilares relacionada con bisfosfonatos no se comprende del todo. Se han presentado varias hipótesis, que incluyen: inflamación, infección, traumatismo microscópico, cambio en el remodelado óseo, sobre supresión de la resorción ósea, inhibición de la angiogénesis, biopelícula en la cavidad bucal, vascularización terminal de la mandíbula e inmunosupresión o deficiencia de

vitamina D (Rosella et al., 2016). En consecuencia, esta investigación tiene la finalidad de definir la relación entre la osteonecrosis de los maxilares y el uso de bisfosfonatos

Formulación del problema

¿Cuál es la relación entre la osteonecrosis de los maxilares y el uso de bisfosfonatos?

OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN

General

Definir la relación entre la osteonecrosis de los maxilares y el uso de bisfosfonatos.

Específicos

Estimar la prevalencia de la osteonecrosis de los maxilares inducida por bisfosfonatos.

Identificar factores de riesgo para el desarrollo de la osteonecrosis de los maxilares inducida por el uso de bisfosfonatos.

Describir la etiopatogenia de la osteonecrosis de los maxilares inducida por el uso de bisfosfonatos.

JUSTIFICACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN

La osteonecrosis de los maxilares está íntimamente ligada al uso de los bifosfonatos, con gran relevancia de factores como la dosis y el tiempo de uso de estos. Investigar sobre esta patología puede ayudar a identificar factores de riesgo específicos, así como factores desencadenantes que pudieran acelerar su aparición. Esto es importante porque permite a los profesionales de la salud evaluar mejor qué pacientes pueden estar en mayor riesgo de desarrollar esta condición y establecer medidas para la prevención y el monitoreo adecuado.

Otro aspecto que contribuye a la relevancia de la presente investigación es que permite entender los mecanismos subyacentes de la osteonecrosis de los maxilares asociada con el uso de bisfosfonatos lo que pudiera permitir que se identifiquen medidas preventivas y protocolos de tratamiento temprano. De hecho, la comprensión de los mecanismos patológicos también es esencial para el desarrollo de tratamientos más específicos y eficaces.

La investigación también juega un papel clave en la concientización y educación de profesionales de la salud, pacientes y el público en general sobre la osteonecrosis de los maxilares inducida por el uso de bisfosfonatos, estos vendrían a ser beneficiarios de esta estudio. Esto ayudará a promover una comprensión más amplia de la condición, sus riesgos y las mejores prácticas para prevenirla y tratarla.

CAPÍTULO II. MARCO TEÓRICO

Antecedentes de la investigación

Acharya et al. (2022), publicaron un estudio llamado Osteonecrosis de la mandíbula relacionada con medicamentos: conocimientos y percepciones de los profesionales médicos sobre el uso de agentes modificadores óseos y referencias dentales. Tuvo como objetivo evaluar el conocimiento sobre la osteonecrosis de la mandíbula relacionada con medicamentos (ONMRM) y la conciencia sobre la implementación de derivaciones dentales entre los profesionales médicos. Se diseñó y validó una herramienta de cuestionario personalizada mediante un estudio piloto. Se encuestó a 450 profesionales de 6 facultades de medicina y médicos privados en el distrito y sus alrededores.

Se observó que el 64% (n=80) de los encuestados prescribieron bifosfonatos con una frecuencia de 0 a 5 veces al mes. Sin embargo, el 62% (n=78) de los profesionales pudo indicar correctamente la definición más adecuada de ONMRM. Sólo el 50% (n=62) de ellos consideró obligatoria la consulta odontológica. El 73% (n=92) de los profesionales desconocían las pautas de manejo. La falta de derivaciones a odontólogos antes del tratamiento con agentes modificadores óseos (AMO) puede ser un factor fundamental en la morbilidad del paciente. Los profesionales que prescriben AMO deben informar a los pacientes sobre las visitas regulares al odontólogo y controlar los síntomas de ONMRM (Acharya et al., 2022).

Por su parte, Park et al. (2022), realizaron una investigación que lleva por título Biomarcadores séricos para la osteonecrosis de la mandíbula relacionada con bisfosfonatos: un estudio clínico prospectivo. Tuvo como objetivo identificar biomarcadores óseos para la evaluación y el diagnóstico del riesgo de osteonecrosis de la mandíbula (ONM). Este estudio incluyó pacientes con antecedentes de tratamiento con bisfosfonatos sin ONM actual que necesitaban cirugía dentoalveolar del área de la mandíbula.

Se compararon los niveles séricos de 12 posibles marcadores óseos, seleccionados en función de su participación en la patogénesis de la ONM, entre los grupos de ONM y control antes de la cirugía dentoalveolar (T0), a las 8 semanas posoperatorias (T1) y a los

4 meses después del diagnóstico (T2). Se incluyeron en el estudio 76 pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión; 33 fueron asignados al grupo de ONM y 43 pacientes sin signos o síntomas de ONM después de la cirugía dentoalveolar fueron asignados al grupo de control. Los pacientes con niveles séricos alterados deben ser monitoreados de cerca antes y después de la cirugía dentoalveolar para la prevención y el diagnóstico temprano de la ONM (Park et al., 2022).

Zelinka et al. (2021), desarrollaron un estudio titulado El uso de fibrina rica en plaquetas en el tratamiento quirúrgico de la osteonecrosis de la mandíbula relacionada con medicamentos: estudio prospectivo de 40 pacientes. El objetivo de este estudio fue evaluar la tasa de éxito del tratamiento quirúrgico con aplicación local adyuvante de fibrina rica en plaquetas. Se incluyeron 40 pacientes tratados con resección ósea necrótica y aplicación local adyuvante de fibrina rica en plaquetas (PRF). Los resultados del tratamiento se evaluaron después de 12 meses.

El resultado del tratamiento quirúrgico fue exitoso en 34 de los 40 pacientes (85%), en un seguimiento de 12 meses. Si evaluamos sólo los casos en los que fue posible eliminar todo el hueso necrótico, la tasa de éxito aumentó al 94%. Se encontró una asociación significativa entre el tamaño del hueso necrótico y la respuesta al tratamiento. El tratamiento quirúrgico de la mandíbula relacionada con medicamentos con aplicación local adyuvante de PRF demostró ser muy eficaz y seguro, especialmente en las primeras etapas, cuando todo el hueso necrótico se puede eliminar fácilmente (Zelinka et al., 2021).

Por su lado, Milani et al. (2021), realizaron un trabajo denominado Análisis cualitativo y cuantitativo del CTX en relación con el período de ingesta de bifosfonatos: una revisión sistemática. El objetivo de esta revisión sistemática fue determinar el verdadero valor de la prueba del telopéptido de reticulación C-terminal (CTX) en pacientes que toman bifosfonatos. Un total de 6 estudios se consideraron elegibles para su inclusión según los criterios del estudio.

Los estudios incluyeron un total de 104 pacientes y se seleccionaron 101. Los resultados arrojaron que el valor de CTX en los distintos grupos de estudio es inferior a 150 pg/ml. Existe una diferencia entre la edad del paciente y el período de toma del medicamento. Esta revisión sistemática indicó que la prueba CTX tiene un valor

predictivo diferente para determinar el riesgo de osteonecrosis en pacientes que toman bifosfonatos en comparación con el estándar anterior Milani et al. (2021).

Favia et al. (2018), desarrollaron una investigación titulada Osteonecrosis de la mandíbula relacionada con medicamentos: ¿tratamiento quirúrgico o no quirúrgico? El propósito de este estudio retrospectivo fue describir los enfoques terapéuticos y los resultados de 131 lesiones de 106 pacientes con ONMRM tratados en el Policlínico de Bari. Se eligieron tratamientos no quirúrgicos para 24 lesiones que ocurrieron en 21 pacientes que, por comorbilidades y/o imposibilidad de suspender terapias oncológicas, no pudieron someterse a tratamiento quirúrgico.

En cuanto al resultado, todas las lesiones tratadas quirúrgicamente (107) mostraron cicatrización completa, con excepción del 14% de las lesiones, todas ellas en estadio III, que no cicatrizaron completamente, pero mostraron reducción al estadio I. Las 24 lesiones no tratadas quirúrgicamente nunca sanaron completamente y, más bien, en general permanecieron estables. Sólo dos casos mostraron una reducción en la estadificación. Según lo observado, las ONMRM que se presentan tanto en pacientes neoplásicos como no neoplásicos se benefician más de un enfoque de tratamiento quirúrgico, siempre que se considere posible, ya que los tratamientos no quirúrgicos no parecen permitir la cicatrización completa de las lesiones (Favia et al., 2018).

Bases teóricas

Generalidades de los bifosfonatos

Los bifosfonatos (BP) son análogos de pirofosfato, que comparten un núcleo químico común de fósforo, carbono y fósforo. Estos compuestos se han sintetizado y utilizado en la industria desde el siglo XIX, pero no fue hasta la década de 1960 que se aplicó clínicamente su capacidad in vitro para inhibir la precipitación de fosfato cálcico. Su acción principal es inhibir la resorción ósea, que produce un aumento de la densidad mineral del hueso y una reducción del calcio sérico (McLeod et al., 2012).

Se absorben poco en el tracto gastrointestinal (la absorción de la dosis ingerida es sólo del orden del 10%) y se excretan en gran medida sin cambios por los riñones. Los BP tienen una alta afinidad por la hidroxiapatita expuesta dentro del mineral óseo y dentro

del hueso son metabólicamente inactivos. A medida que avanza el proceso de resorción ósea metabólica, los BP previamente unidos se liberan y ejercen su efecto clínico. Hay dos clases de BP que tienen diferentes mecanismos de acción sobre los osteoclastos según la presencia o ausencia de una cadena lateral de nitrógeno en el grupo pirofosfato (B. W. Neville et al., 2017).

Los osteoclastos absorben los BP que no contienen nitrógeno y antagonizan las vías de energía celular que conducen a la apoptosis celular. Los bifosfonatos que contienen nitrógeno tienen una vía de acción más compleja en la que inhiben la vía del mevalonato, que afecta la osteoclastogénesis, la apoptosis y la dinámica del citoesqueleto. También se ha demostrado que el zoledronato inhibe la proliferación de células endoteliales humanas y modula la adhesión y migración de las células endoteliales. Se cree que el efecto antitumoral de los bifosfonatos se debe a la inducción de la apoptosis de las células tumorales y a la inhibición de la adhesión e invasión de las células tumorales (Fassio et al., 2017).

Originalmente estaban autorizados para el tratamiento de complicaciones esqueléticas de tumores malignos, incluido el cáncer de mama avanzado y el mieloma múltiple. La eficacia de los BP para controlar los eventos adversos esqueléticos, junto con su aparentemente baja incidencia de eventos adversos, llevó a un rápido aumento en su uso y a una ampliación gradual de las indicaciones aprobadas para incluir el tratamiento de la hipercalcemia de enfermedades malignas, la enfermedad ósea de Paget y la osteoporosis. Aunque se ha informado sobre el uso de BP en el tratamiento de la enfermedad periodontal, su uso en este sentido se ha abandonado en gran medida debido a la falta de eficacia clínica y a los efectos secundarios (McLeod et al., 2012).

Osteonecrosis de los maxilares

La osteonecrosis de los maxilares puede estar asociada con varias condiciones diferentes, y su fisiopatología varía según los factores predisponentes. El riesgo de osteonecrosis asociado con compuestos de fósforo se describió por primera vez en el siglo XIX en trabajadores de la industria que presentaban dolor, exposición del hueso de la mandíbula e infección asociada con el secuestro. Los pacientes a menudo seguían un curso indolente pero progresivo, y en esta era pre antibiótica la mortalidad era alta. La desaparición

gradual de esta afección se ha relacionado con la reducción del uso de fósforo blanco en la industria y la mejora de las condiciones laborales (DeLong y Buckhart, 2013).

En 2003 se empezó a identificar un patrón reconocido de osteonecrosis gnática, que era difícil de tratar y parecía estar asociado con ciertos medicamentos. Este proceso se correlacionó inicialmente con los bifosfonatos, lo que dio lugar al nombre de osteonecrosis de la mandíbula relacionada con los bifosfonatos. Los agentes antiangiogénicos se recetan para diversos cánceres e incluyen inhibidores de la tirosina quinasa y anticuerpos monoclonales dirigidos contra el factor de crecimiento endotelial vascular. La evidencia que respalda una asociación con la osteonecrosis se basa principalmente en informes de casos, pero parece existir un riesgo bajo. Este riesgo aumenta si estos agentes se combinan con bifosfonatos (B. Neville et al., 2016).

Medicamentos asociados con la osteonecrosis

Según B. W. Neville et al. (2017), actualmente los medicamentos más fuertemente asociados con la osteonecrosis son los siguientes:

1-. Antineoplásicos aminobisfosfonatos:

- Pamidronato disódico (Aredia): potencia relativa de 100, infusión intravenosa cada 4 semanas.
- Ibandronato de sodio (Boniva): potencia relativa de 10.000, infusión intravenosa cada 4 semanas.
- Ácido zoledrónico (Zometa): potencia relativa de 100.000, infusión intravenosa cada 4 semanas.

2-. Antineoplásico denosumab:

- Denosumab (Xgeva): inyección cada 4 semanas.

3-. Aminobisfosfonatos para la osteoporosis:

- Risedronato de sodio (Actonel): Potencia relativa de 5.000, dosis oral semanal.

- Risedronato de sodio de liberación retardada (Atelvia): potencia relativa de 5.000, dosis oral semanal.
- Ibandronato de sodio (Boniva): potencia relativa de 10.000, orden de compra mensual, infusión intravenosa cada 3 meses.
- Alendronato de sodio (Fosamax): potencia relativa de 1.000, dosis oral semanal.
- Ácido zoledrónico (Reclast): potencia relativa de 100.000, IV anualmente.

4-. Denosumab para la osteoporosis:

- Denosumab (Prolia): inyección cada 6 meses.

Diagnóstico de la osteonecrosis inducido por medicamentos

El diagnóstico clínico de la osteonecrosis (ON) se realiza a través de: a) la presencia de hueso expuesto en la región maxilofacial que no sana dentro de las 8 semanas posteriores a la identificación por parte de un profesional de la salud bucal. b) Exposición a un agente antirresortivo (bifosfonatos / denosumab). c) Sin antecedentes de radioterapia en la región craneofacial. El diagnóstico de ON se puede realizar de acuerdo con estos criterios clínicos sólo después de la exclusión de otras posibles causas de odontalgia (Fassio et al., 2017).

Se deben tener en cuenta varias enfermedades más comunes antes de sospechar una fase temprana de ON, como absceso periodontal o apical, pulpitis, sinusitis, caries dental, ulceración mucosa o cáncer, etc. La historia del paciente y el examen clínico siguen siendo las herramientas de diagnóstico más sensibles. Después de una evaluación exhaustiva, la persistencia del hueso expuesto en la cavidad bucal durante 8 semanas o más sin respuesta al tratamiento adecuado es el sello distintivo de la ON (Otto et al., 2018).

Los hallazgos en las radiografías simples o en la tomografía computarizada (TC) no son específicos. La presencia de áreas de esclerosis focal, lámina dura engrosada y hueso perióstico reactivo sólo puede ayudar al médico a predecir posibles sitios futuros de hueso necrótico expuesto. Las radiografías simples, la tomografía computarizada, la

resonancia magnética, la gammagrafía ósea y la tomografía por emisión de positrones también pueden ser útiles para ayudar en la estadificación y programación de las intervenciones quirúrgicas (Khan et al., 2015).

Estadificación de la osteonecrosis de los maxilares

Fassio et al. (2017), explican que la ON puede permanecer asintomática durante períodos prolongados, que van desde semanas hasta varios meses o años. Por esta razón, se recomienda la siguiente estadificación:

- **Estadio 1:** la enfermedad se describe como la presencia de hueso expuesto en pacientes asintomáticos sin evidencia de inflamación o infección significativa de los tejidos blandos regionales o adyacentes.

- **Estadio 2:** la enfermedad se caracteriza por la exposición del hueso en la cavidad bucal en asociación con dolor, inflamación de los tejidos blandos o infección secundaria.

- **Estadio 3:** la enfermedad se caracteriza por hueso expuesto en asociación con dolor, inflamación de los tejidos blandos o infección, así como fractura patológica o fístula extraoral o fístula antral oral o evidencia radiográfica de osteólisis que se extiende hasta el borde inferior de la mandíbula o el suelo del seno maxilar.

Manejo de pacientes que reciben medicamentos antirresortivos

Existen estudios que determinan que los tratamientos propuestos, en función del estadiaje, favorecen la resolución si previamente se han suspendido los bisfosfonatos, durante al menos 6 meses. Igualmente se considera que, con los bisfosfonatos orales, el mayor riesgo se alcanza cuando la terapéutica de los pacientes sobrepasa los 3 años de tratamiento. Es recomendable que aquellos pacientes que vayan a ser sometidos a tratamientos con bisfosfonatos intravenosos, deberían acudir al odontólogo para (Donado y Martínez, 2014):

- Detectar posibles focos de infección existentes o potenciales y eliminarlos antes del tratamiento.

- Valorar el estado periodontal mediante estudio radiológico, sondaje y sangrado gingival. En aquellas pérdidas de soporte superiores a 4 mm, se aconseja la extracción.

- Eliminar factores irritativos como los causados por prótesis removibles, para evitar ulceraciones mucosas. Evaluar los toros mandibulares y maxilar prominentes por estar recubiertos de una mucosa fina y favorecer con el roce ulceraciones.

Según Martínez-González (2014), el tratamiento se debe hacer en función del estadiaje clínico del paciente; así en:

- Estadio 1: utilización de colutorios de clorhexidina al 0,12% y analgésicos en casos de dolor. No es aconsejable tratamiento quirúrgico alguno.

- Estadio 2: clorhexidina, analgésicos y antibióticos, preferentemente penicilina. En casos de hipersensibilidad o en función del antibiograma se pueden prescribir clindamicina, espiramicina, metronidazol y doxiciclina. La duración mínima será de 15 días hasta conseguir la mejoría sintomática.

- Estadio 3: clorhexidina, analgésicos, antibióticos y tratamiento quirúrgico mediante extirpación en bloque.

CAPÍTULO III. MARCO METODOLÓGICO

Tipo y diseño de investigación

La investigación se desarrolló siguiendo los principios de las revisiones sistemáticas. Según Higgins et al. (2019), el propósito de este diseño de estudio es generar un resumen sobre el conocimiento actual existente en relación a una intervención, una prueba para el diagnóstico de una patología, un factor pronóstico o algún otro tema de salud para servir de apoyo para la toma de decisiones clínicas o de salud pública.

Criterios de búsqueda

Las búsquedas fueron realizadas en bases de datos electrónicas entre ellas PubMed, TripDataBase, Scopus y LILACS. También en motores de búsqueda académica como SemanticScholar y Google Académico.

Idioma: las búsquedas se realizaron en español, portugués y en inglés.

Palabras clave en español: “bisfosfonatos”, “osteonecrosis de los maxilares”, “osteonecrosis de los maxilares relacionada con bisfosfonatos”, “osteonecrosis de los maxilares relacionada con medicamentos”, “osteonecrosis de los maxilares relacionada con bisfosfonatos” Y “factores de riesgo”.

Palabras clave en portugués: “bifosfonatos”, “osteonecrose dos maxilares”, “osteonecrose dos maxilares relacionada com bifosfonatos”, “osteonecrose dos maxilares relacionada com medicamentos”, “osteonecrose dos maxilares relacionada com bifosfonatos” E “fatores de risco”.

Palabras clave en inglés: “bisphosphonates”, “osteonecrosis of the jaws”, “bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws”, “drug-related osteonecrosis of the jaws”, “bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws” AND “risk factors”.

Criterios de inclusión

Según el diseño del estudio: se incluirán revisiones sistemáticas, metaanálisis, ensayos clínicos aleatorizados, estudios de cohorte, estudios de casos y controles, estudios transversales.

Según el año de publicación del estudio: se incluirán estudios publicados a partir del año 2015.

Criterios de exclusión

Según el diseño del estudio: se excluirán casos clínicos individuales y series de casos.

Según el año de publicación del estudio: se excluirán estudios publicados antes del año 2015.

Análisis de los datos

Los datos se analizarán desde un enfoque cualitativo que consistirá en una síntesis de los aspectos más relevantes de los artículos que se incluyan en la revisión.

CAPÍTULO IV. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Tabla 1. Artículos sobre osteonecrosis de los maxilares inducido por bifosfonatos incluidos en la revisión.

Nro.	Autor (Año)	Título	Diseño
1	Lee et al. (2023)	Bifosfonatos y su conexión con los procedimientos dentales: exploración de la osteonecrosis de los maxilares relacionada con los bifosfonatos.	Revisión narrativa
2	Dodson (2015)	La frecuencia de la osteonecrosis de la mandíbula relacionada con los medicamentos y sus factores de riesgo asociados.	Revisión narrativa
3	Foncea et al. (2020)	Osteonecrosis de los maxilares asociada a medicamentos: revisión de la literatura y propuesta para la prevención y manejo	Revisión de la literatura
4	Otto et al. (2021)	Cirugía guiada por autofluorescencia para el tratamiento de la osteonecrosis de la mandíbula relacionada con medicamentos (ONMRM): un estudio retrospectivo unicéntrico.	Estudio de cohorte
5	Anastasilakis et al. (2022)	Osteonecrosis de la mandíbula y agentes antirresortivos en enfermedades benignas y malignas: una revisión crítica organizada por el ETCS.	Revisión sistemática sin metaanálisis
6	Fedele et al. (2015)	Hasta una cuarta parte de los pacientes con osteonecrosis de la mandíbula asociada a agentes antirresortivos siguen sin diagnosticarse.	Estudio transversal
7	Nicolatou-Galitis et al. (2019)	Osteonecrosis de la mandíbula relacionada con medicamentos: definición y mejores prácticas para la prevención, el diagnóstico y el tratamiento.	Revisión de la literatura
8	Goker et al. (2021)	Tratamiento de la osteonecrosis de la mandíbula relacionada con medicamentos (ONMRM). Una revisión sistemática.	Revisión sistemática sin metaanálisis
9	Govaerts et al. (2020)	Terapias adyuvantes para ONMRM: una revisión sistemática.	Revisión sistemática sin metaanálisis
10	On et al. (2021)	Diversos métodos terapéuticos para el tratamiento de la osteonecrosis de la mandíbula relacionada con medicamentos (ONMRM) y sus limitaciones: una revisión narrativa sobre nuevos enfoques terapéuticos moleculares y celulares.	Revisión narrativa
11	Kawahara et al. (2021)	Consideraciones clínicas para la osteonecrosis de la mandíbula relacionada con medicamentos: una revisión exhaustiva de la literatura.	Revisión de la literatura

Elaborado por: Mieles (2023).

Tabla 1. Artículos sobre osteonecrosis de los maxilares inducido por bifosfonatos incluidos en la revisión (continuación).

Nro.	Autor (Año)	Título	Diseño
12	Steel (2019)	Manejo del riesgo de osteonecrosis de la mandíbula relacionada con la medicación (ONMRM) en pacientes que deben comenzar a tomar medicamentos antirresortivos/antiangiogénicos: ¿cómo se debe organizar la atención dental preventiva previa al tratamiento farmacológico?	Revisión sistemática sin metaanálisis
13	Campisi et al. (2020)	Prevención y diagnóstico de osteonecrosis de los maxilares relacionada con medicamentos (MRONJ): actualización del consenso italiano 2020.	Revisión narrativa
14	AlDhalaan et al. (2020)	Osteonecrosis de la mandíbula relacionada con la medicación: una revisión.	Revisión narrativa
15	Kuroshima et al. (2019)	Osteonecrosis de la mandíbula relacionada con medicamentos: una revisión de la literatura.	Revisión de la literatura
16	Ristow et al. (2019)	¿Es el tratamiento conservador no quirúrgico de la osteonecrosis de la mandíbula relacionada con medicamentos una opción de tratamiento adecuada para las primeras etapas? Un estudio de cohorte de un solo centro a largo plazo.	Estudio de cohorte
17	Hauer et al. (2020)	Terapia quirúrgica para la osteonecrosis de la mandíbula relacionada con medicamentos en pacientes osteoporóticos tratados con agentes antirresortivos.	Estudio transversal
18	Spanou et al. (2015)	Manejo de la osteonecrosis de la mandíbula relacionada con bisfosfonatos: una revisión de la literatura.	Revisión de la literatura
19	Hasegawa et al. (2017)	Un estudio retrospectivo multicéntrico de los factores de riesgo asociados con la osteonecrosis de la mandíbula relacionada con la medicación después de la extracción de un diente en pacientes que reciben terapia con bisfosfonatos orales: ¿puede el cierre primario de la herida y la suspensión del medicamento realmente prevenir la MRONJ?	Estudio de cohorte
20	Dioguardi et al. (2023)	Diferencias de ubicación y género en la osteonecrosis de los maxilares en pacientes tratados con fármacos antirresortivos y antineoplásicos sometidos a cirugía dentoalveolar, revisión sistemática con metaanálisis y análisis secuencial de ensayos.	Revisión sistemática con metaanálisis
21	Ghidini et al. (2017)	Osteonecrosis de la mandíbula relacionada con la medicación: factores de riesgo en pacientes tratados con bifosfonatos versus pacientes tratados con fármacos antiangiogénicos-antirresortivos.	Estudio transversal

Elaborado por: Mieles (2023).

Tabla 2. Hallazgos y conclusiones sobre osteonecrosis de los maxilares inducido por bifosfonatos incluidos en la revisión.

Nro.	Autor (Año)	Hallazgos y conclusiones
1	Lee et al. (2023)	<p>Si bien los bifosfonatos ofrecen beneficios significativos en diversos tratamientos médicos y dentales, su impacto en la salud bucal y otros procedimientos dentales requiere una consideración cuidadosa.</p> <p>La administración sistémica de bifosfonatos generalmente plantea un riesgo de que se desarrolle osteonecrosis de los maxilares relacionada con bisfosfonatos después de realizar procedimientos dentales importantes, como implantes y extracciones.</p> <p>Las aplicaciones locales de bisfosfonatos aumentan en gran medida las tasas de éxito del tratamiento periodontal y la osteointegración de implantes.</p>
2	Dodson (2015)	<p>El estudio reconfirma que los medicamentos antirresortivos como los bifosfonatos orales o intravenosos y el denosumab son los factores de riesgo más comunes para desarrollar ONM.</p> <p>El riesgo de osteonecrosis de los maxilares relacionada con medicamentos es mayor en pacientes con cáncer que en aquellos que reciben tratamientos antirresortivos para la osteoporosis.</p>
3	Foncea et al. (2020)	<p>Los pacientes que reciben tratamiento antirresortivo o antiangiogénico pueden presentar manifestaciones clínicas por osteonecrosis de los maxilares (ONM) afectando en gran medida su calidad de vida.</p> <p>Antes de iniciar el tratamiento con este tipo de medicamentos se debe realizar una evaluación odontológica tanto clínica como imagenológica. De este modo se puede prevenir la ONM asociada a medicamentos.</p>
4	Otto et al. (2021)	<p>Las etapas de osteonecrosis de la mandíbula relacionada con medicamentos (ONMRM) fueron etapa 0 (4%), etapa 1 (4%), etapa 2 (76%) y etapa 3 (17%).</p> <p>En general, la cicatrización completa de todas las lesiones después de la primera cirugía fue del 82% (67 de 82), mientras que después de la cirugía de revisión fue del 90% (74 de 82).</p> <p>El estudio demostró que la cirugía guiada por autofluorescencia es una opción de tratamiento segura y exitosa que puede considerarse para todas las etapas de ONMRM.</p>

Elaborado por: Mielles (2023).

Tabla 2. Hallazgos y conclusiones sobre osteonecrosis de los maxilares inducido por bifosfonatos incluidos en la revisión (continuación).

Nro.	Autor (Año)	Hallazgos y conclusiones
5	Anastasilakis et al. (2022)	<p>El riesgo de osteonecrosis de la mandíbula relacionada con medicamentos (ONMRM) es mucho mayor en pacientes con neoplasias malignas avanzadas en comparación con aquellos con enfermedades óseas benignas debido a las dosis más altas y la administración más frecuente de agentes antirresortivos en individuos con salud general comprometida, junto con la coadministración de otros medicamentos que predisponen a ONMRM.</p> <p>El riesgo general de ONMRM es considerablemente menor que los beneficios en todas las categorías de pacientes.</p>
6	Fedele et al. (2015)	<p>Se incluyó un total de 886 pacientes consecutivos y 799 fueron estudiados después de depurar los datos. De ellos, 607 (76%) fueron diagnosticados según la definición tradicional. El diagnóstico en los 192 restantes (24%) no pudo adjudicarse, ya que tenían varias características anormales relacionadas con las mandíbulas, pero ningún hueso necrótico visible.</p> <p>Los grupos fueron similares para la mayoría de las variables fenotípicas analizadas. Para el momento, fue el primer estudio en una población grande que muestra que el uso de la definición tradicional puede resultar en que una cuarta parte de los pacientes permanezcan sin diagnosticar. Aquellos que no se consideraba que tuvieran ONM tenían la variante no expuesta.</p>
7	Nicolatou-Galitis et al. (2019)	<p>La ONMRM es un efecto adverso poco común, pero potencialmente grave, asociado con diferentes terapias (incluida la quimioterapia) y específicamente con el uso de dosis altas/a largo plazo de bifosfonatos o denosumab.</p> <p>El desarrollo de ONMRM puede comprometer el tratamiento, aumentando así el riesgo de fracturas patológicas en personas con osteoporosis y de fracturas y otras complicaciones óseas en personas con cáncer.</p> <p>Minimizar el riesgo de ONMRM es fundamental, no sólo para prevenir el dolor y el malestar que la enfermedad puede causar a los pacientes, sino también para maximizar el beneficio del tratamiento con bifosfonatos o denosumab.</p> <p>Los odontólogos desempeñan un papel fundamental en la prevención de ONMRM. A través de una evaluación exhaustiva, un tratamiento dental profiláctico y un estrecho trabajo en equipo multiprofesional, se puede reducir el riesgo de desarrollar esta afección.</p>

Elaborado por: Mieles (2023).

Tabla 2. Hallazgos y conclusiones sobre osteonecrosis de los maxilares inducido por bifosfonatos incluidos en la revisión (continuación).

Nro.	Autor (Año)	Hallazgos y conclusiones
8	Goker et al. (2021)	<p>Los artículos evaluados informaron mejoras positivas en la cicatrización/estadificación de los sitios de osteonecrosis. Debido al bajo nivel de evidencia y al tamaño limitado de la muestra de los estudios incluidos, los resultados de la revisión deben interpretarse con cautela. Sin embargo, pueden ser sugerentes para evaluar los posibles beneficios de estas opciones de tratamiento en el manejo de ONMRM.</p>
9	Govaerts et al. (2020)	<p>Los resultados sugieren que la ablación con láser, la fibrina rica en leucocitos y plaquetas (FRLP) y la cirugía guiada por fluorescencia podrían tener potencial para mejorar el proceso de cicatrización. Sin embargo, la interpretación de los resultados debe realizarse con mucho cuidado y desde un punto de vista crítico, ya que la mayoría de los artículos tenían un riesgo de sesgo de medio a alto.</p>
10	On et al. (2021)	<p>Se puede construir un nuevo camino de tratamiento de ONMRM a través de varias combinaciones de métodos de tratamiento existentes o de los métodos de tratamiento nuevos y existentes. Para la prevención de ONMRM, los pacientes a los que se les va a administrar agentes antirresortivos o antiangiogénicos deben someterse a un examen intraoral exhaustivo y a un cuidado dental adecuado. Además, se necesitan debates multidisciplinarios con médicos de otros campos de la medicina.</p>
11	Kawahara et al. (2021)	<p>La incidencia y prevalencia de ONMRM son relativamente bajas, aunque son claramente mayores en pacientes con cáncer que reciben dosis altas de agentes antirresortivos o inhibidores de la angiogénesis que en pacientes con osteoporosis que reciben bifosfonatos orales o denosumab. Existen muchos tipos de factores de riesgo locales, sistémicos y de otro tipo para el desarrollo de ONMRM. Se proporcionan recomendaciones clínicas para cada situación clínica de los pacientes para prevenir ONMRM. También existen estrategias de tratamiento para ONMRM en cada etapa. Los odontólogos deben realizar un tratamiento dental adecuado para prevenir ONMRM en los pacientes antes o durante la recepción de medicamentos que puedan inducir ONMRM. Además, existen estrategias de tratamiento para ONMRM en cada etapa que los cirujanos orales podrían seguir.</p>

Elaborado por: Mieles (2023).

Tabla 2. Hallazgos y conclusiones sobre osteonecrosis de los maxilares inducido por bifosfonatos incluidos en la revisión (continuación).

Nro.	Autor (Año)	Hallazgos y conclusiones
12	Steel (2019)	<p>Se pudo evidenciar que existe un grupo grande y creciente en riesgo de ONMRM que tiene cantidades significativas de enfermedad bucal. Sin embargo, el riesgo de esta afección se puede prevenir en gran medida.</p> <p>La promesa se muestra en varios métodos para organizar la atención dental oportuna antes del tratamiento.</p>
13	Campisi et al. (2020)	<p>La ONMRM es una complicación potencialmente grave del tratamiento antirresortivo y/o antiangiogénico en pacientes con eventos esqueléticos debido a diversos cánceres, así como a enfermedades osteometabólicas.</p> <p>La ONMRM puede provocar una reducción de la calidad de vida debido a infecciones de la mandíbula, dolor crónico, pérdida de dientes y función comprometida.</p> <p>Aunque se han logrado avances notables, persisten una serie de aspectos controvertidos sobre ONMRM, especialmente en relación con la patogénesis, el diagnóstico y el tratamiento.</p>
14	AlDhalaan et al. (2020)	<p>A pesar de la fuerte asociación entre la necrosis mandibular y los bifosfonatos y otros medicamentos antirresortivos y antiangiogénicos, la fisiopatología de ONMRM no se comprende completamente. Por lo tanto, aún está por decidir una terapia eficaz y adecuada para esta afección.</p> <p>Es fundamental contar con un enfoque multidisciplinario que involucre a odontólogos, médicos prescriptores y farmacéuticos para prevenir el desarrollo de ONMRM.</p>
15	Kuroshima et al. (2019)	<p>Se debe tener precaución cuando se realiza un tratamiento dental que incluye terapia con implantes en pacientes que reciben bifosfonatos, denosumab e inhibidores de la angiogénesis.</p> <p>Existe evidencia científica limitada sobre la relación entre ONMRM y la edad avanzada. Se necesitan más investigaciones relacionadas con la ONM sobre el envejecimiento de la población para gestionar el tratamiento de dichas enfermedades en las personas mayores.</p>
16	Ristow et al. (2019)	<p>La muestra estuvo compuesta por 75 pacientes con 92 lesiones. Ocho lesiones mostraron una cobertura mucosa completa, mientras que 84 continuaron con el hueso de la mandíbula expuesto (91%). De las 84 lesiones resistentes al tratamiento, 67 presentaron un cambio de estadio que empeoró con el tiempo. La indicación de intervención quirúrgica se fijó en 57 lesiones.</p> <p>De todas las lesiones, 28 desarrollaron destrucción ósea necrótica muy avanzada. La medicación antirresortiva se suspendió en todos los pacientes evaluados después del primer diagnóstico de ONMRM. La terapia conservadora no quirúrgica en el estadio I de ONMRM conduce a la recuperación en casos raros.</p>

Elaborado por: Mieles (2023).

Tabla 2. Hallazgos y conclusiones sobre osteonecrosis de los maxilares inducido por bifosfonatos incluidos en la revisión (continuación).

Nro.	Autor (Año)	Hallazgos y conclusiones
17	Hauer et al. (2020)	<p>Un total de 26 pacientes osteoporóticos con 32 lesiones ONMRM en estadio 1 (9%), estadio 2 (75%) y estadio 3 (16%) fueron tratados quirúrgicamente.</p> <p>El protocolo presentado para la terapia quirúrgica fue eficaz en el tratamiento de todas las etapas de ONMRM en los pacientes osteoporóticos.</p> <p>La cirugía está indicada como tratamiento temprano para prevenir complicaciones y la progresión de las lesiones. Conduce a una mejora en la calidad de vida y a la opción de reanudar la terapia antirresortiva si se interrumpe.</p>
18	Spanou et al. (2015)	<p>Aunque en la literatura se informan muchas recomendaciones de tratamiento, no existen datos científicos confiables que respalden un protocolo terapéutico específico para el manejo de este grupo de pacientes.</p> <p>Por lo tanto, es necesario realizar más ensayos clínicos para determinar un mayor nivel de confiabilidad en estos diversos métodos de tratamiento de ONMRM.</p> <p>Muchos autores recomiendan protocolos de tratamiento conservadores que incluyen enjuagues bucales antimicrobianos, tratamiento con antibióticos sistémicos y procedimientos quirúrgicos menores para reducir los síntomas y controlar la infección.</p>
19	Hasegawa et al. (2017)	<p>Se encontró que la amputación de la raíz, la extracción de un solo diente, la pérdida ósea o movilidad dental severa y una herida no cerrada se asociaron significativamente con mayor riesgo de desarrollar ONMRM.</p> <p>Se recomienda una técnica de extracción mínimamente traumática, la eliminación de cualquier borde óseo y el cierre de la herida mucosa como procedimientos estándar en pacientes que reciben bifosfonatos.</p> <p>No se encontró evidencia que respalde la eficacia de una suspensión a corto plazo del medicamento de bifosfonatos orales antes de la extracción para reducir el riesgo de ONMRM.</p>
20	Dioguardi et al. (2023)	<p>Se pudo observar que hubo una tendencia en la aparición de ONMRM como complicación de los procedimientos quirúrgicos dentoalveolares, que proporcionalmente involucraron mayormente al sexo masculino y los sectores posteriores mandibulares, sin embargo, esta tendencia debe ser confirmada con estudios adicionales.</p>
21	Ghidini et al. (2017)	<p>El estudio mostró cómo está surgiendo una nueva población afectada por ONMRM. Los hombres afectados por cáncer de riñón tratados con nuevos fármacos antiangiogénicos antirresortivos representarán una porción cada vez mayor del grupo de pacientes en riesgo.</p> <p>Un seguimiento estricto es de suma importancia para detectar tempranamente ONMRM también en pacientes con casos espontáneos. Cuando se produce ONMRM, el tratamiento quirúrgico con láser con Er:YAG parece representar la opción con mayor porcentaje de éxito.</p>

Elaborado por: Mieles (2023).

DISCUSIÓN

La osteonecrosis de los maxilares inducida por bisfosfonatos es una patología caracterizada por una necrosis ósea (Ruggiero et al., 2022). Se caracteriza por un retraso en la curación después de una cirugía o extracciones dentoalveolares; también hay dolor, rotura del tejido blando, entumecimiento, parestesia, hueso expuesto o secuestrado y formación de fistulas crónicas. Por todo ello, afecta la calidad de vida general del paciente (Lorenzo-Pouso et al., 2021).

El objetivo de esta investigación fue definir la relación entre la osteonecrosis de los maxilares y el uso de bisfosfonatos. Para darle cumplimiento a dicho propósito se desarrolló una revisión sistemática en la que se incluyeron 21 artículos. Entre ellos la mayoría fueron revisiones, algunas narrativas y otras sistemáticas.

Dodson (2015), refiere que los medicamentos antirresortivos como los bifosfonatos orales o intravenosos y el denosumab son los factores de riesgo más comunes para desarrollar osteonecrosis de los maxilares (ONM). También señala que dicho riesgo es mayor en pacientes con cáncer que en aquellos que reciben tratamientos antirresortivos para la osteoporosis. En el estudio desarrollado por Dioguardi et al. (2023), la ONMRM involucró mayormente al sexo masculino y los sectores posteriores mandibulares.

Por su parte, Otto et al. (2021), reportó que en la población de su estudio la distribución de frecuencias según la etapa de la osteonecrosis de los maxilares relacionada con medicamentos (ONMRM) fueron 4 % en la etapa 0, 4 % en la etapa 1, 76 % en la etapa 2 y 17 % para la etapa 3. También Hauer et al. (2020), reportó la prevalencia por cada etapa en los pacientes estudiados. En 26 pacientes con 32 lesiones ONMRM el 9 % estuvo en etapa 1, el 75 % en etapa 2 y 16 % en etapa 3.

Según señalan Kuroshima et al. (2019), es necesario ser precavido cuando se realiza un tratamiento dental que incluye exodoncia o terapia con implantes en pacientes que reciben bifosfonatos. Estos se erigen como detonantes para desarrollar ORNRM. Otro aspecto que resaltan estos autores es que existe evidencia científica, aunque limitada, sobre la relación entre ONMRM y la edad avanzada.

Un aspecto digno de resaltar es lo que explican Foncea et al. (2020), quienes afirman que los pacientes que reciben tratamiento antirresortivo o antiangiogénico pueden presentar manifestaciones clínicas por ONM, lo que afecta en gran medida su calidad de vida. En ese caso se requiere que antes de iniciar el tratamiento con este tipo de medicamentos se debe realizar una evaluación odontológica tanto clínica como imagenológica. De este modo se puede prevenir la ONM asociada a medicamentos.

En resumen, la osteonecrosis de los maxilares es una patología que afecta la calidad de vida de los pacientes porque se caracteriza por dolor, hueso expuesto, dificultad para la cicatrización e incluso fistulas. Antes de iniciar cualquier tratamiento con bisfosfonatos debería realizarse cualquier procedimiento dental que implique cirugía. Y también debe procurarse que si un paciente está tomando bisfosfonato debe posponerse el tratamiento odontológico quirúrgico hasta que el médico tratando suspenda la terapia.

CONCLUSIONES

- La prevalencia de la osteonecrosis de los maxilares inducida por bisfosfonatos no es tan alta, pero sus consecuencias son de un impacto negativo para los pacientes porque comprometen la calidad de vida al presentarse dolor y necrosis ósea. Es más frecuente en la mandíbula, en el sector posterior y en pacientes masculinos.
- El principal factor de riesgo para el desarrollo de la osteonecrosis de los maxilares inducida por el uso de bisfosfonatos es precisamente el uso de bisfosfonatos. Sin embargo, al hacer otras consideraciones se encuentran factores de riesgo desencadenantes como la realización de una exodoncia o una cirugía para inserción de un implante.
- La fisiopatología de la osteonecrosis de los maxilares relacionada con bisfosfonatos no está clara. Entre las teorías se los cambios en el remodelado óseo, la supresión acelerada de la resorción ósea y la inhibición de la angiogénesis.

RECOMENDACIONES

- Organizar círculos de reflexión en los que se discutan artículos científicos sobre patologías orales como la osteonecrosis de los maxilares inducida por medicamentos y la osteorradionecrosis.
- Promover el desarrollo de un proyecto de investigación sobre los conocimientos en osteonecrosis de los maxilares entre los graduados de la carrera.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Acharya, S., Patil, V., Ravindranath, V., Kudva, A., & Nikhil, K. (2022). Medication-related osteonecrosis of the jaw: knowledge and perceptions of medical professionals on the usage of bone modifying agents and dental referrals. *Journal of medicine and life*, *15*(3), 368–373. <https://doi.org/10.25122/jml-2021-0085>
- AlDhalaan, N. A., BaQais, A., & Al-Omar, A. (2020). Medication-related Osteonecrosis of the Jaw: A Review. *Cureus*, *12*(2). <https://doi.org/10.7759/cureus.6944>
- Anastasilakis, A. D., Pepe, J., Napoli, N., Palermo, A., Magopoulos, C., Khan, A. A., Zillikens, M. C., & Body, J.-J. (2022). Osteonecrosis of the Jaw and Antiresorptive Agents in Benign and Malignant Diseases: A Critical Review Organized by the ECTS. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, *107*(5), 1441–1460. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgab888>
- Campisi, G., Mauceri, R., Bertoldo, F., Bettini, G., Biasotto, M., Colella, G., Consolo, U., Di Fede, O., Favia, G., Fusco, V., Gabriele, M., Lo Casto, A., Lo Muzio, L., Marcianò, A., Mascitti, M., Meleti, M., Mignogna, M. D., Oteri, G., Panzarella, V., ... Bedogni, A. (2020). Medication-related osteonecrosis of jaws (MRONJ) prevention and diagnosis: Italian consensus update 2020. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, *17*(16), 1–15. <https://doi.org/10.3390/ijerph17165998>
- DeLong, L., & Buckhart, N. (2013). *Patología oral y general en odontología* (Segunda ed). Wolters Kluwer Health.
- Dioguardi, M., Spirito, F., Alovise, M., Aiuto, R., Garcovich, D., Crincoli, V., Ballini, A., Caloro, G. A., & Lo Muzio, L. (2023). Location and Gender Differences in Osteonecrosis of the Jaws in Patients Treated with Antiresorptive and Antineoplastic Drugs Undergoing Dentoalveolar Surgical, Systematic Review with Meta-Analysis and Trial Sequential Analysis. *Journal of Clinical Medicine*, *12*(9). <https://doi.org/10.3390/jcm12093299>
- Dodson, T. B. (2015). The Frequency of Medication-related Osteonecrosis of the Jaw and

- its Associated Risk Factors. *Oral and Maxillofacial Surgery Clinics of North America*, 27(4), 509–516. <https://doi.org/10.1016/j.coms.2015.06.003>
- Donado, M., & Martínez, J. (2014). *Cirugía bucal. Patología y técnica* (Cuarta). Elsevier Masson.
- Fassio, A., Bertoldo, F., Idolazzi, L., Viapiana, O., Rossini, M., & Gatti, D. (2017). Drug-induced osteonecrosis of the jaw: the state of the art. *Reumatismo*, 69(1), 9–15. <https://doi.org/10.4081/reumatismo.2017.983>
- Favia, G., Tempesta, A., Limongelli, L., Crincoli, V., & Maiorano, E. (2018). Medication-related osteonecrosis of the jaw: Surgical or non-surgical treatment? *Oral Diseases*, 24(1–2), 238–242. <https://doi.org/10.1111/odi.12764>
- Fedele, S., Bedogni, G., Scoletta, M., Favia, G., Colella, G., Agrillo, A., Bettini, G., Di Fede, O., Oteri, G., Fusco, V., Gabriele, M., Ottolenghi, L., Valsecchi, S., Porter, S., Fung, P. P. L., Saia, G., Campisi, G., & Bedogni, A. (2015). Up to a quarter of patients with osteonecrosis of the jaw associated with antiresorptive agents remain undiagnosed. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 53(1), 13–17. <https://doi.org/10.1016/j.bjoms.2014.09.001>
- Fliefel, R., Tröltzsch, M., Kühnisch, J., Ehrenfeld, M., & Otto, S. (2015). Treatment strategies and outcomes of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ) with characterization of patients: A systematic review. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 44(5), 568–585. <https://doi.org/10.1016/j.ijom.2015.01.026>
- Fonca, C., von Bischhoffshausen, K., Teuber, C., Ramírez, H., Goñi, I., Sánchez, C., Retamal, I. N., & Vargas, A. (2020). Osteonecrosis de los maxilares asociada a medicamentos: revisión de la literatura y propuesta para la prevención y manejo. *Revista médica de Chile*, 148(7), 983–991. <https://doi.org/10.4067/s0034-98872020000700983>
- Ghidini, G., Manfredi, M., Giovannacci, I., Mergoni, G., Sarraj, A., Mureddu, M., Giunta, G., Bonanini, M., Meleti, M., & Vescovi, P. (2017). Medication-related

- osteonecrosis of the jaw: risk factors in patients under biphosphonate versus patients under antiresorptive-antiangiogenic drugs. *Minerva Stomatologica*, 66(4), 135–140. <https://doi.org/10.23736/S0026-4970.17.04056-0>
- Goker, F., Grecchi, E., Grecchi, F., Francetti, L., & Del Fabbro, M. (2021). Treatment of medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ). A systematic review. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 25(6), 2662–2673. https://doi.org/10.26355/eurrev_202103_25430
- Govaerts, D., Piccart, F., Ockerman, A., Coropciuc, R., Politis, C., & Jacobs, R. (2020). Adjuvant therapies for MRONJ: A systematic review. *Bone*, 141(October). <https://doi.org/10.1016/j.bone.2020.115676>
- 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. (2017). 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*, 28(8), 2465–2473. <https://doi.org/10.1007/s00198-017-4063-7>
- Hauer, L., Jambura, J., Hrusak, D., Chalupova, M., Posta, P., Rusnak, S., & Vyskocil, V. (2020). Surgical therapy for medication-related osteonecrosis of the jaw in osteoporotic patients treated with antiresorptive agents. *Biomedical Papers*, 164(1), 100–107. <https://doi.org/10.5507/bp.2018.081>
- Higgins, J. P. T., Thomas, J., Chandler, J., Cumpston, M., Li, T., Page, M. J., & Welch, V. A. (2019). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions* (2nd ed.). John Wiley & Sons.
- Kanwar, N., Bakr, M. M., Meer, M., & Siddiqi, A. (2020). Emerging therapies with potential risks of medicine-related osteonecrosis of the jaw: a review of the literature. *British Dental Journal*, 228(11), 886–892. <https://doi.org/10.1038/s41415-020-1642-3>

- Kawahara, M., Kuroshima, S., & Sawase, T. (2021). Clinical considerations for medication-related osteonecrosis of the jaw: a comprehensive literature review. *International Journal of Implant Dentistry*, 7(1). <https://doi.org/10.1186/s40729-021-00323-0>
- Khan, A. A., Morrison, A., Hanley, D. A., Felsenberg, D., McCauley, L. K., O’Ryan, F., Reid, I. R., Ruggiero, S. L., Taguchi, A., Tetradis, S., Watts, N. B., Brandi, M. L., Peters, E., Guise, T., Eastell, R., Cheung, A. M., Morin, S. N., Masri, B., Cooper, C., ... Compston, J. (2015). Diagnosis and management of osteonecrosis of the jaw: A systematic review and international consensus. *Journal of Bone and Mineral Research*, 30(1), 3–23. <https://doi.org/10.1002/jbmr.2405>
- Kuroshima, S., Sasaki, M., & Sawase, T. (2019). Medication-related osteonecrosis of the jaw: A literature review. *Journal of Oral Biosciences*, 61(2), 99–104. <https://doi.org/10.1016/j.job.2019.03.005>
- Lee, E. S., Tsai, M.-C., Lee, J.-X., Wong, C., Cheng, Y.-N., Liu, A.-C., Liang, Y.-F., Fang, C.-Y., Wu, C.-Y., & Lee, I.-T. (2023). Bisphosphonates and Their Connection to Dental Procedures: Exploring Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws. *Cancers*, 15(22). <https://doi.org/10.3390/cancers15225366>
- Lorenzo-Pouso, A. I., Bagán, J., Bagán, L., Gándara-vila, P., Chamorro-petronacci, C. M., Castelo-baz, P., Blanco-carrión, A., Blanco-fernández, M. Á., Álvarez-calderón, Ó., Carballo, J., & Pérez-sayáns, M. (2021). Medication-related osteonecrosis of the jaw: A critical narrative review. *Journal of Clinical Medicine*, 10(19). <https://doi.org/10.3390/jcm10194367>
- Martínez-González, J. (2014). Infecciones óseas de los maxilares y la mandíbula. En M. J. Donado M (Ed.), *Cirugía Bucal. Patología y técnica* (Cuarta, pp. 385–398). Elsevier Masson.
- Marx, R. E., Cillo, J. E., & Ulloa, J. J. (2007). Oral Bisphosphonate-Induced Osteonecrosis: Risk Factors, Prediction of Risk Using Serum CTX Testing, Prevention, and Treatment. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 65(12), 2397–2410. <https://doi.org/10.1016/j.joms.2007.08.003>

- McLeod, N. M. H., Brennan, P. A., & Ruggiero, S. L. (2012). Bisphosphonate osteonecrosis of the jaw: A historical and contemporary review. *Surgeon, 10*(1), 36–42. <https://doi.org/10.1016/j.surge.2011.09.002>
- Milani, M., Manenti, R. J., Marcattili, D., Marino, R., & Lomurno, A. P. (2021). Qualitative and quantitative analysis of the CTX in relation to the period of intake of bisphosphonates: A systematic review. En *Journal of biological regulators and homeostatic agents* (Vol. 35, Número 3 Suppl. 1, pp. 219–227). <https://doi.org/10.23812/21-3suppl1-25>
- Neville, B., Damm, D., Allen, C., & Chi, A. (2016). *Oral and Maxillofacial Pathology* (Fourth edi). Elsevier.
- Neville, B. W., Damm, D. D., Allen, C. M., & Chi, A. C. (2017). *Oral and maxillofacial pathology* (Fourth Edi, Vol. 1). Elsevier.
- Nicolatou-Galitis, O., Schiødt, M., Mendes, R. A., Ripamonti, C., Hope, S., Drudge-Coates, L., Niepel, D., & Van den Wyngaert, T. (2019). Medication-related osteonecrosis of the jaw: definition and best practice for prevention, diagnosis, and treatment. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology, 127*(2), 117–135. <https://doi.org/10.1016/j.oooo.2018.09.008>
- On, S. W., Cho, S. W., Byun, S. H., & Yang, B. E. (2021). Various therapeutic methods for the treatment of medication-related osteonecrosis of the jaw (Mronj) and their limitations: A narrative review on new molecular and cellular therapeutic approaches. *Antioxidants, 10*(5). <https://doi.org/10.3390/antiox10050680>
- Otto, S., Pautke, C., Van den Wyngaert, T., Niepel, D., & Schiødt, M. (2018). Medication-related osteonecrosis of the jaw: Prevention, diagnosis and management in patients with cancer and bone metastases. *Cancer Treatment Reviews, 69*(February), 177–187. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2018.06.007>
- Otto, S., Schnödt, E. M., Haidari, S., Brunner, T. F., Aljohani, S., Mosleh, M., Ristow, O., Troeltzsch, M., Pautke, C., Ehrenfeld, M., & Fliefel, R. (2021). Autofluorescence-guided surgery for the treatment of medication-related

- osteonecrosis of the jaw (MRONJ): a retrospective single-center study. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology*, 131(5), 519–526. <https://doi.org/10.1016/j.oooo.2020.10.018>
- Park, J.-H., Cho, S., Kim, S.-J., Jeong, T.-D., Mun, Y.-C., & Kim, J.-W. (2022). Serum biomarkers for bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: a prospective clinical study. *Osteoporosis International: A Journal Established as Result of Cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*, 33(2), 367–377. <https://doi.org/10.1007/s00198-021-06137-5>
- Ristow, O., Rückschloß, T., Müller, M., Berger, M., Kargus, S., Pautke, C., Engel, M., Hoffmann, J., & Freudlsperger, C. (2019). 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. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery*, 47(3), 491–499. <https://doi.org/10.1016/j.jcms.2018.12.014>
- Rosella, D., Papi, P., Giardino, R., Cicalini, E., Piccoli, L., & Pompa, G. (2016). Medication-related osteonecrosis of the jaw: Clinical and practical guidelines. *Journal of International Society of Preventive & Community Dentistry*, 6(2), 97–104. <https://doi.org/10.4103/2231-0762.178742>
- Ruggiero, S. L., Dodson, T. B., Aghaloo, T., Carlson, E. R., Ward, B. B., & Kademani, D. (2022). American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons' Position Paper on Medication-Related Osteonecrosis of the Jaws—2022 Update. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 80(5), 920–943. <https://doi.org/10.1016/j.joms.2022.02.008>
- Spanou, A., Lyritis, G. P., Chronopoulos, E., & Tournis, S. (2015). Management of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: A literature review. *Oral Diseases*, 21(8), 927–936. <https://doi.org/10.1111/odi.12333>
- Steel, B. J. (2019). Management of medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ) risk in patients due to commence anti-resorptive/ anti-angiogenic drugs – how should pre-drug-treatment dental preventive care be organised? *Community Dental*

Health, 36(4), 245–255. https://doi.org/10.1922/CDH_4582Steel11

Zelinka, J., Blahak, J., Perina, V., Pacasova, R., Treglerova, J., & Bulik, O. (2021). The use of platelet-rich fibrin in the surgical treatment of medication-related osteonecrosis of the jaw: 40 patients prospective study. *Biomedical Papers*, 165(3), 322–327. <https://doi.org/10.5507/bp.2020.023>