



**UNIVERSIDAD DE LOS ANDES
FACULTAD DE ODONTOLOGÍA
DEPARTAMENTO DE MEDICINA ORAL**

**ANÁLISIS DE LA OSTEONECROSIS DE LOS
MAXILARES ASOCIADO AL USO DE BIFOSFONATOS:
UNA REVISIÓN DE ALCANCE**

Trabajo Especial de Grado para optar al título de Odontólogo

www.bdigital.ula.ve

Autores:

Araujo Soto Yudelis

Guillen Lugo Rossimar

Tutor: Od. Castillo José Leonel

Mérida – Venezuela, 2024

DEDICATORIA

A Dios todopoderoso, a la virgen de la Chiquinquirá por iluminar mi camino.

A mí padre, aunque ya no está físicamente gracias por acompañarme espiritualmente, por ser mi fuerza y mi guía siempre por tu amor incondicional y tu sabiduría que han sido luz en mi camino, tú has sido mi mayor motivación para alcanzar una de mis anheladas metas, solo tengo palabras de agradecimiento para ti hoy y siempre será un privilegio para mi ser tu hija.

A mi madre gracias por tu apoyo incondicional, tu dedicación y tu amor durante este camino te amo.

A mi hermana Leidy por ser siempre mí apoyo incondicional, mi segunda madre por abrirme las puertas de su hogar durante estos años de carrera gracias totales te adoro.

A mis hermanos y sobrinos gracias por apoyarme y por siempre estar para mí los quiero muchísimo.

Araujo Soto Yudelis

Dedico mi tesis principalmente a Dios, por darme vida, salud y la fuerza necesaria para culminar esta meta, a mis padres Ramiro y Zoila, por acompañarme en cada paso, por su gran amor y motivación a siempre seguir hacia adelante, por creer en mí en todo momento, los amo.

A mi esposo y mi hijo por ser el motor de mi vida por la paciencia, comprensión y el apoyo incondicional en cada paso de esta formación académica, este logro también es de ustedes los amo.

A mis hermanos por ese gran apoyo desde el inicio de la carrera y por sus buenos deseos, a mis sobrinos y cuñados por estar siempre prestos a ayudarme en lo que necesitaba.

A mi compañera de Tesis, por su amistad, apoyo y ayuda siempre ha sido una bendición compartir este camino juntas.

Sin ustedes a mi lado, nada de esto hubiera sido posible, gracias por tanto amor los amo.

Guillen Lugo Rossimar

AGRADECIMIENTOS

El presente trabajo de investigación lo dedicamos principalmente a Dios, por guiar nuestro camino y darnos la fuerza para continuar en este proceso de obtener una de nuestras anheladas metas.

A nuestros padres por su amor, dedicación, trabajo y sacrificio en todos estos años, gracias a ustedes hemos logrado llegar hasta acá y convertirnos en lo que hoy somos. Es un orgullo y privilegio ser sus hijas, para nosotras siempre serán los mejores padres.

A nuestras hermanas(os) gracias por estar siempre presentes, acompañarnos y brindarnos su apoyo incondicional.

Al profesor José Leonel Castillo Cáceres y Damian Cloquell por su dedicación, paciencia y apoyo. Gracias por guiarnos, por abrirnos las puertas y compartir sus conocimientos para realizar este trabajo.

A la ilustre Universidad de Los Andes y especialmente a nuestra Facultad de Odontología bastión de excelencia académica que ha fomentado en cada una de nosotras compromiso, vocación de servicio y amor por nuestra carrera universitaria gracias por ser nuestra casa de estudio.

Araujo Yudelis
Guillen Rossimar

ÍNDICE DE CONTENIDO

DEDICATORIA	2
AGRADECIMIENTOS	4
ÍNDICE DE CONTENIDO	5
ÍNDICE DE FIGURAS.....	8
ÍNDICE DE TABLAS	9
GLOSARIO DE ABREVIATURAS	10
RESUMEN.....	11
INTRODUCCIÓN	12
CAPÍTULO I.....	15
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	15
1.2.1 Objetivo General.....	18
1.2.2 Objetivos Específicos.....	18
1.3 Justificación	19
CAPÍTULO II	20
MARCO TEÓRICO.....	20
BASES CONCEPTUALES	20
2.1 Bifosfonatos	20
2.1.1 Bifosfonatos	20
2.1.2 Composición y estructura química de los bifosfonatos	21
2.1.3 Farmacocinética de los bifosfonatos	22
2.1.4 Mecanismo de acción.....	23
2.1.5 Tipos de los bifosfonatos	25
2.1.6 Nombres genéricos y comerciales de los bifosfonatos	25
2.1.6 Usos de los bifosfonatos	26
2.1.7 Reacciones adversas.....	27
2.2 Osteonecrosis	28

2.2.1 Osteonecrosis de los maxilares	28
2.2.2 Osteonecrosis de los maxilares inducida por bifosfonatos	30
2.2.3 Criterios diagnósticos para la osteonecrosis de los maxilares	31
2.2.4 Pruebas complementarias y diagnóstico de osteonecrosis inducida por bifosfonatos	31
2.2.4 Fisiopatología.....	32
2.2.5 Incidencia de osteonecrosis de los maxilares.....	33
2.2.6 Protocolo odontológico para pacientes que consumen bifosfonatos ..	34
2.2.7 Tratamiento de la osteonecrosis asociada a bifosfonatos según su etapa	36
CAPITULO III.....	39
MARCO METODOLÓGICO.....	39
3.1.1 Nivel y diseño de investigación	39
3.1.2 Diseño de investigación	39
3.2 Criterios de selección	40
3.2.1 Criterios de inclusión	40
3.2.2 Criterios de exclusión.....	40
3.3 Fuentes de información.....	41
3.3.1 Búsquedas electrónicas	41
3.4 Estrategia de búsqueda.....	41
3.5 Cribado y selección de los estudios	44
CAPÍTULO IV.....	46
RESULTADOS.....	46
4.1 Diagrama de flujo.....	46
4.2 Descripción de los resultados.....	47
Casos clínicos.....	50
4.2.2 Series de casos	55

4.2.3 Estudios de cohorte	57
CAPÍTULO V	61
DISCUSIÓN	61
CAPÍTULO VI.....	67
CONCLUSIONES Y RECOMEDACIONES	67
6.1 Conclusiones	67
6.2 Recomendaciones.....	68
Referencias.....	70

www.bdigital.ula.ve

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Estructura química del pirofosfato y los bifosfonatos.....	20
Figura 2. Tipos de bifosfonatos, nitrogenados y no nitrogenados.....	21
Figura 3. Tipos de bifosfonatos, nitrogenados y no nitrogenados.....	23
Figura 4. Osteonecrosis de los maxilares.....	28

www.bdigital.ula.ve

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1: potencia, vía de administración y contenido de nitrógeno de los bifosfonatos.....	24
Tabla 2: uso de los bifosfonatos.....	26
Tabla 3: etapas y tratamiento de la osteonecrosis de los maxilares	35
Tabla 4: descriptores.....	40
Tabla 5: filtros aplicados en la estrategia de búsqueda en las bases de datos.....	41
Tabla 6: indicación clínica de los bifosfonatos según el género.....	47
Tabla 7: tipos y vía de administración del BF.....	48
Tabla 8: tipo de BF y vía de administración usada en paciente que desarrollaron ONM.....	48
Tabla 9: factores predisponentes en el desarrollo de ONM asociada al uso de BF.....	49
Tabla 10: frecuencia de aparición de la osteonecrosis según el maxilar.....	49
Tabla 11: casos clínicos de osteonecrosis de los maxilares asociado al uso de bifosfonatos...50	
Tabla 12: series de casos de osteonecrosis de los maxilares asociada al uso de bifosfonatos..55	
Tabla 13: estudios de cohorte de ONM asociado al uso de BF.....	57.

GLOSARIO DE ABREVIATURAS

ADMadministración

BF.....bifosfonatos

C.....carbono

P.....fósforo

ON.....osteonecrosis

ONM.....osteonecrosis de los maxilares

V.IV.....vía intravenosa

VO.....vía oral

RS.....revisión sistemática.



UNIVERSIDAD DE LOS ANDES
FACULTAD DE ODONTOLOGÍA
DEPARTAMENTO DE MEDICINA ORAL

ANÁLISIS DE LA OSTEONECROSIS DE LOS MAXILARES ASOCIADO AL USO DE BIFOSFONATOS: UNA REVISIÓN DE ALCANCE

Trabajo Especial de Grado para optar al título de Odontólogo

Autores: Araujo Soto Yudelis
Guillen Lugo Rossimar
Tutor: Od. Castillo José Leonel
Mérida – Venezuela, julio 2024

RESUMEN

Los bifosfonatos (BF) constituyen un grupo de fármacos capaces de modular el recambio óseo y disimular su remodelado; siendo utilizados en el tratamiento de enfermedades tales como la enfermedad de Paget, osteoporosis, metástasis y mieloma múltiple. Desde el año 2003 se ha reportado la osteonecrosis de los maxilares (ONM) como un efecto secundario de los BF, la cual se describe como la presencia de hueso necrótico en cavidad oral, que puede ocurrir debido a tratamientos traumáticos o aparecer de manera espontánea. El propósito de esta investigación fue analizar los casos de ONM asociada al uso de los BF en Latinoamérica, realizando una revisión de alcance mediante una búsqueda en las bases de datos Medline a través de PubMed, bibliotecas electrónicas como Scielo, Dialnet, Biblioteca Virtual de Salud, y búsqueda manual. El estudio incluyó 33 artículos con un total 1324 pacientes tratados con BF, de los cuales, 63 pacientes desarrollaron ONM, siendo más frecuente en los pacientes tratados por vía intravenosa con dichos medicamentos; así mismo, el sexo más afectado fue el femenino con 74.6% pacientes, el factor principal desencadenantes fueron extracciones dentales con 41.3% y el mayor índice de aparición de la afección en mandíbula con 77.8%.

Palabras clave: bifosfonatos, osteonecrosis, osteonecrosis de los maxilares, odontología

INTRODUCCIÓN

Los bifosfonatos (BF) son fármacos de gran utilidad en el tratamiento de ciertas enfermedades de tejido óseo como el mieloma múltiple, enfermedad de Paget, osteoporosis, metástasis ósea, osteogénesis imperfecta y otras enfermedades metabólicas óseas, dichos fármacos presentan fijación selectiva al hueso por lo que disminuyen la actividad osteoclástica y osteoblástica e inhiben el remodelado óseo; y es así, como reducen el deterioro del hueso con la finalidad de evitar riesgos de fracturas.

De acuerdo con lo antes señalado, los BF poseen beneficios para tratamientos de las patologías óseas mencionadas anteriormente, pero a la vez, presenta efectos adversos tales como esofagitis, irritaciones en las zonas de administración del medicamento y osteonecrosis de los maxilares (ONM), la cual se caracteriza por la muerte del hueso, su aparición genera un impacto significativo en la calidad de vida de dichos pacientes, lo que puede provocar dolor, inflamación, infección y en casos muy severos la pérdida de dientes y la necesidad de cirugías.

En este contexto, las causas de ONM asociada al uso de estos medicamentos puede ser de aparición espontánea, por presencia de abscesos, fístulas o procedimientos dentales tales como extracciones dentales, prótesis dentales mal adaptadas u otros procedimientos traumáticos en cavidad bucal; que actúan como factor predisponente que favorecer la aparición de dicha afección, por consiguiente; es de vital importancia para el odontólogo, conocer los factores de riesgo y las características clínicas de la ONM asociada al uso de BF, debido a que el tratamiento dental en pacientes que han tomado estos medicamentos constituye un dato muy importante al momento de realizar un tratamiento dental que implique una extracción o una cirugía.

Al respecto, aun cuando existe una gran cantidad de artículos relacionados al tema, en Latinoamérica, no se evidencio que exista un estudio que abarque por completo dicha afección; por lo tanto, el objetivo de esta investigación es analizar los casos de osteonecrosis de los maxilares asociada al uso de bifosfonatos, mediante una revisión

de alcance solo en esta región geográfica, para identificar los tipos de BF que con mayor frecuencia la ocasionan, su vía de administración, tiempo de uso del medicamento, sexo que predomina en el desarrollo de ONM asociada al uso de BF, los procedimientos dentales que actúan como factor predisponente y el maxilar con mayor frecuencia en la aparición de la misma, de ahí que en el presente estudio se propone realizar un análisis de la osteonecrosis de los maxilares asociada al uso de medicamentos en Latinoamérica., para lo que se desarrollaron los siguientes aspectos, mediante capítulos.

En el primero de los capítulos se encuentra: se desarrolla la definición y conceptualización del problema, los objetivos de la investigación, las razones y preocupaciones que motivaron, así como los alcances y limitaciones de la investigación.

En el segundo capítulo: se desarrolla el marco teórico, el cual contiene una revisión de las bases teóricas y los antecedentes relacionados con la investigación, partiendo de estudios realizados previamente por otros autores.

En el tercer capítulo: se hace referencia al marco metodológico en el cual es específica la modalidad, el nivel y el diseño de la investigación con la finalidad de conseguir los resultados que permitan alcanzar los objetivos planteados inicialmente.

En el cuarto capítulo: se presentan los resultados de la investigación que se derivan de la revisión de diferentes artículos relacionados con el tema y que son analizados por las autoras, acorde con lo establecido en las bases teóricas. Posteriormente en el capítulo cinco se presenta la discusión de los resultados a fin de presentar los hallazgos de la investigación de forma crítica.

En un apartado final en el capítulo sexto: se presentan las conclusiones y recomendaciones que surgen de la investigación, las cuales se convierten en el principal aporte para mejorar la praxis odontológica al momento de realizar un tratamiento dental. Finalmente se ubican las referencias correspondientes para que los

lectores puedan identificar y localizar los recursos que se han citado en el desarrollo de esta investigación.

www.bdigital.ula.ve

CAPÍTULO I

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

1.1 Definición y conceptualización del problema

Los bifosfonatos (BF) constituyen un grupo de fármacos capaces de modular el recambio óseo y disimular su remodelado, son análogos persistentes de pirofosfatos inorgánicos¹; se caracterizan por la presencia de 2 átomos de fósforo unidos a un átomo de carbono (P-C-P), lo que les confiere una gran resistencia al hidrólisis enzimática y les permite unirse fuertemente a la hidroxiapatita de la matriz mineralizada; incorporándose al hueso donde permanecen largo tiempo².

Es por ello, que la farmacología clínica de los BF se basa en su capacidad para inhibir hueso. Después de su absorción a la superficie ósea e internalización por los osteoclastos, interfieren en la acción de las células de resorción ósea, lo que lleva a su apoptosis³; presentando un efecto antiangiogénico que reduce factor de crecimiento endotelial.

Estos medicamentos presentan propiedades antitumorales tales como: inhibición de la proliferación e invasión de las células tumorales, inhibición de la adhesión de las células tumorales al tejido óseo e inhibición de la actividad proteolítica de las metaloproteinasas de la matriz. Por lo que, se emplean en tratamientos de lesiones osteolíticas, mieloma múltiple, metástasis ósea, hipercalcemia maligna inducida por tumores, tratamientos de osteoporosis, enfermedad de Paget, osteogénesis imperfecta y otras enfermedades metabólicas óseas.

Los tipos de BF administrados en pacientes con los diagnósticos clínicos antes mencionados son: pamidronato, ácido zoledrónico, alendronato, ibandronato o risodronato⁴.

Aun cuando, estos medicamentos son fármacos bien tolerados por el cuerpo, presentan efectos secundarios relacionados con el aparato digestivo superior como erosiones y úlceras gástricas, esofagitis y estenosis esofágicas, también pueden producir fiebre, síntomas pseudogripales, reacciones en la zona de administración y alteraciones renales.

El aumento considerable de la utilización de este tipo de fármacos ha permitido comprobar que el consumo de estos medicamentos a largo plazo puede acarrear una serie de reacciones entre las que se encuentran: fracturas atípicas, dolor músculo-esquelético, fibrilación auricular y osteonecrosis de los maxilares; esta última, se presenta con mayor frecuencia en el género femenino⁵.

Por otra parte, la osteonecrosis (ON) conocida también como necrosis avascular del hueso es una condición degenerativa producida por la falta temporal o permanente de irrigación sanguínea al hueso^{6,7}, que da lugar progresivamente a la muerte del tejido óseo y a la destrucción del hueso o de la superficie de las articulaciones si el proceso ocurre cerca de una articulación⁶; debido a la toxicidad directa en los tejidos óseos provocadas por quimioterapia, radioterapia, daño térmico, fumar y en la última década con la aparición de medicamentos como los bifosfonatos (BF), denosumab y medicamentos antiangiogénicos⁷.

En el año 2003 se reportan los primeros informes que describen la osteonecrosis de los maxilares (ONM) en pacientes que reciben BF intravenoso en dosis altas en la población oncológica, y ha sido reconocido como un factor que contribuye al desarrollo de la misma. La ONM se describe como la presencia de hueso necrótico en cavidad oral, que no es más que una osteomielitis crónica de

evolución lenta y tórpida, que no tiende a la curación; puede ocurrir debido a tratamientos traumáticos en cavidad oral o aparecer de manera espontánea⁸.

Los factores de riesgos que favorecen la aparición de ONM asociada al uso de los bifosfonatos están relacionados según el fármaco (potencia del BF, vía de administración, dosis acumulada y duración de la terapia), factores de riesgos locales como lo son cirugías dentoalveolar (extracciones, colocación de implantes, cirugía periapical, cirugía periodontal que impliquen daño óseo), enfermedad oral concomitante u otros tratamientos odontológicos como prótesis dentales mal adaptadas⁹.

La Asociación Americana de Cirujanos Orales y Maxilofaciales expone cuatro estadios de osteonecrosis de los maxilares que van desde 0 hasta el 3; es decir que se puede presentar la ONM sin evidencia clínica de hueso necrótico, pero que muestran síntomas o hallazgos clínicos o radiográficos inespecíficos o por el contrario se presenta con exposición ósea, hueso necrótico. Dolor, infección y uno o más de estos signos: fractura patológica, fístula extraoral u osteolisis que se extiende al borde inferior¹⁰.

Por ende, existen revisiones sistemáticas (RS) que hablan de la ONM asociada al uso de los BF tal como lo son: Querrer, *et al* realizaron una revisión sistemática con un total de 7755 pacientes de los cuales 3925 recibieron tratamiento de BF, 3722 con denosumab y 68 tratados con ambos medicamentos; observando en los pacientes un aumento en los secuestros óseos, la lisis de hueso cortical y la densidad ósea en la ONM relacionada con los BF; mientras que en el denosumab se observaron secuestros óseos más grandes, reacciones periósticas más frecuentes y realce del canal mandibular, demostrando que las características de las imágenes de la ONM relacionada con los BF y denosumab no son iguales, aun cuando las condiciones clínicas sean similares¹¹.

En Brasil, Lara et al condujeron un estudio que tuvo como objetivo revisar sistemáticamente la literatura sobre la asociación entre los procedimientos dentales, como la terapia periodontal y extracciones dentales relacionadas a la aparición de osteonecrosis de la mandíbula en personas que utilizan bifosfonatos, observando que el sexo más afectado fue el femenino, siendo el ácido zoledrónico el fármaco más utilizado y por último identifico las extracciones dentales como uno de los procedimientos que aumenta el riesgo de desarrollar osteonecrosis de los maxilares¹².

No obstante, aunque existen diversos estudios sobre el tema en distintos países, no se ha encontrado un artículo de revisión de alcance que analice como se presentan los casos de ONM asociada al uso de los BF en Latinoamérica. Es por ello, que el propósito de esta investigación es hacer un análisis de las evidencias científicas en función de la siguiente interrogante, ¿Cómo se presentan los casos de osteonecrosis de los maxilares asociada al uso de bifosfonatos en publicaciones realizadas en Latinoamérica?

1.2 Objetivos de la investigación

1.2.1 Objetivo General

Analizar cómo se describen los casos de osteonecrosis de los maxilares asociada al uso de bifosfonatos (BF) en las publicaciones realizadas en Latinoamérica mediante una revisión de alcance.

1.2.2 Objetivos Específicos

- Identificar la condición clínica de los pacientes por la cual le fue indicado el uso de bifosfonatos.
- Especificar el tipo de BF, la vía de administración y el tiempo de uso del medicamento.

- Describir los diferentes procedimientos dentales causantes de osteonecrosis en pacientes tratados previamente con BF.
- Identificar el predominio de desarrollo de la osteonecrosis de los maxilares según el sexo
- Describir el maxilar más afectado donde se presenta la osteonecrosis de los maxilares asociada a BF.

1.3 Justificación

Mediante la presente investigación se busca analizar los casos de osteonecrosis de los maxilares asociado al uso de los bifosfonatos, por ello, el presente estudio se justifica:

Como un aporte científico a través de una revisión de alcance, esto con el fin de contribuir a aumentar el conocimiento existente en Latinoamérica a través de una búsqueda exhaustivas sobre las tendencias existentes sobre la osteonecrosis de los maxilares asociada al uso de bifosfonatos (BF).

Fortalecer el conocimiento en los profesionales de la salud, especialmente en los odontólogos, a través de un estudio actualizado que permita mejorar la atención y el manejo de los pacientes con dicha afección, promoviendo la salud bucodental de forma integral y el manejo de los mismo de forma multidisciplinaria.

Por ende, se busca brindar evidencias científicas de los tipos de BF más usados en estudios latinoamericanos, vía de administración y tiempo de uso que pueden aumentar las posibilidades de aparición de ONM, así como, los factores predisponentes que actúan como desencadenante en el desarrollo de la misma.

Además, buscar continuar una línea de investigación existente en la Facultad de Odontología de la Universidad de Los Andes el cual cuenta con dos investigaciones ya realizadas con anterioridad.

CAPÍTULO II

MARCO TEÓRICO

BASES CONCEPTUALES

2.1 Bifosfonatos

2.1.1 Bifosfonatos

Los bifosfonatos son análogos sintéticos de los pirofosfatos inorgánicos con alta afinidad por el calcio, siendo potentes inhibidores de la reabsorción osteoclástica^{3,4}. Durante años han atraído la atención de los farmacólogos y químicos, especialmente desde el siglo XIX cuando fueron sintetizados como agentes anticorrosivos y no como compuestos destinados a fines biológicos.

La búsqueda de análogos persistentes de los pirofosfatos resultó en la primera aplicación clínica de los bifosfonatos. La cual se caracterizó, por su alta afinidad a los iones de calcio uniéndose a la hidroxiapatita presentes en el tejido óseo, además de su estabilidad química y la resistencia a la degradación enzimática⁴.

Al mismo tiempo, los BF tienen la capacidad de aumentar la masa ósea, mineralización, densidad mineral ósea y resistencia y reducción del riesgo de fractura de los huesos, a la vez, muestran selectividad por áreas de resorción ósea e inhibe la acción de los osteoclastos, en términos moleculares, una de las principales acciones del BF es la inhibición de la enzima farnesil difosfato sintasa, la cual es responsable de varios trastornos citoesqueléticos, reduciendo la capacidad de resorción ósea de los osteoclastos e induce la apoptosis de esas células¹³, suprimiendo así la reabsorción a través de la difusión de los osteoclasto¹⁴.

No obstante, se puede señalar que, el primer BF que se introdujo la industria farmacéutica fue el etidronato con baja potencia y tendencia a producir osteomalacia, buscando compuestos más potentes y sin efectos indeseados, se desarrollaron los de segunda generación y posterior a ellos los de tercera¹⁵.

2.1.2 Composición y estructura química de los bifosfonatos

Los bifosfonatos son moléculas similares al pirofosfato natural que al igual que él, se unen fuertemente a los cristales de hidroxiapatita de la matriz mineralizada del hueso, pero no son catabolizados por los osteoclastos, evitando la reabsorción del hueso. La diferencia en los BF se basa en la sustitución del oxígeno central del pirofosfato por un átomo de carbono (P-C-P)³. Lo que los hace completamente resistentes a la hidrólisis, por lo tanto, se acumulan en la matriz celular.

Por lo tanto, su molécula tiene dos cadenas laterales: R1 y R2, que varían su estructura dependiendo del producto. La R1 determina la unión a los cristales de hidroxiapatita del hueso. La R2 determina las propiedades antirresortivas y puede dividirse en 2 clases: las que contienen o no el nitrógeno. La cadena que contienen nitrógeno aumenta su potencia y probablemente su toxicidad, siendo asociados a la inducción de ONM¹⁰.

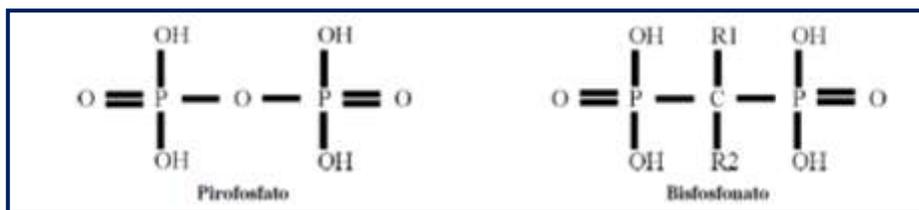


Figura 1. Estructura química del pirofosfato y los bifosfonatos⁶.

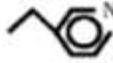
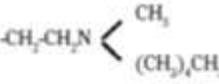
Bisfosfonato	R1	R2
Etidronato	-OH	-CH ₃
Clodronato	-Cl	-Cl
Tiludronato	-H	
Alendronato	-OH	-(CH ₂) ₅ -NH ₂
Risedronato	-OH	
Ibandronato	-OH	-CH ₂ -CH ₂ -N 
Pamidronato	-OH	-CH ₂ -CH ₂ -NH ₂
Zoledronato	-OH	

Figura 2: Composición de los bifosfonatos⁶.

2.1.3 Farmacocinética de los bifosfonatos

Son compuestos de gran polaridad, por lo que su biodisponibilidad por vía oral es de 1- 2%. Es decir, que su absorción se realiza por difusión pasiva en estómago e intestino, por lo que la presencia intraluminal de alimentos dificulta la absorción, es por ello, que se recomienda su ingestión por la mañana en ayunas, 30 minutos antes de ingerir alimentos y con un volumen suficiente de agua para favorecer su dispersión en el estómago. Por tal motivo, se debe evitar tomar líquidos o alimentos durante la media hora siguiente.

Se recomienda que no estén en decúbito durante ese periodo, para evitar el reflujo y la aparición de lesiones esofágicas. La vida media de los bifosfonatos en el torrente sanguíneo es muy corta y oscila entre los 30 minutos y 2 horas, pero una vez absorbidos por el tejido óseo, pueden persistir durante más de 10 años en los tejidos esqueléticos, dependiendo su liberación a la circulación del índice de recambio celular. Aproximadamente el 50-60% de la dosis absorbida se incorpora al hueso y el resto es eliminado casi en su totalidad por el riñón. Son fármacos que no se

metabolizan debido a que su alta liposolubilidad les confiere una elevada resistencia a las vías metabólicas.

Las principales limitaciones de los bifosfonatos orales son su pobre absorción y sus efectos adversos sobre el tracto digestivo, sobre todo la irritación esofágica. Además, la pauta de administración oral es incómoda para muchos pacientes y se hace imposible llevarla a cabo en enfermos encamados de forma transitoria o prolongada. Por estas razones, es importante disponer de otras vías de administración, especialmente de la vía intravenosa. Recientemente se ha descubierto que los bifosfonatos también pueden ser biodisponibles por vía nasal y cutánea¹⁶.

2.1.4 Mecanismo de acción

La estructura de los bifosfonatos permite la quelación de iones metálicos divalentes, como el calcio. Ello posibilita la rápida eliminación de los bifosfonatos de la circulación sanguínea para unirse a la hidroxiapatita en los lugares donde se origina la remodelación ósea. Dado que, se incorporan al tejido óseo sin ser degradados, son productos muy persistentes.

Se describen los bifosfonatos simples, como aquellos que carecen de nitrógeno en su molécula, como el pirofosfato inorgánico el cual, se acumula en el interior de los osteoclastos como análogos no hidrolizables del adenosin trifosfato e inducen la apoptosis. Los aminobifosfonatos utilizan un sistema diferente, inhiben la vía del mavelonato; concretamente la enzima farnesil difosfato sintetasa a nivel de los osteoclastos.

Además, que sólo hacen falta concentraciones nanomolares de los aminobifosfonatos para inhibir esta enzima; estos producen la inhibición de los lípidos isoprenoides esenciales para la farnesilación y geranilación de pequeñas proteínas GTPasa señalizadoras. Es decir, que la pérdida de estas proteínas señalizadoras es decisiva para la disminución de la actividad reabsortiva y la apoptosis de los osteoclastos.

Otro posible mecanismo es su efecto antiangiogénico y supresor de las células endoteliales que permiten la reducción de los niveles de la interleuquina 17 en el suero¹⁰.

En la actualidad, se describe la capacidad de los BF para inhibir la reabsorción de hueso debido a su efecto en el interior de los osteoclastos. Además, de las formas de captación de los BF por los osteoclastos se ha señalado la transcitosis (paso de los fragmentos de hueso reabsorbidos al interior de los osteoclastos en las vesículas) y la pinocitosis (captación de material extracelular a través de la formación de vesículas formadas a partir de invaginaciones de la membrana celular). Una vez, en el interior de los osteoclastos forman cadenas entre las propiedades biológicas y los mecanismos de acción de los bifosfonatos¹⁷ (ver figura 3).

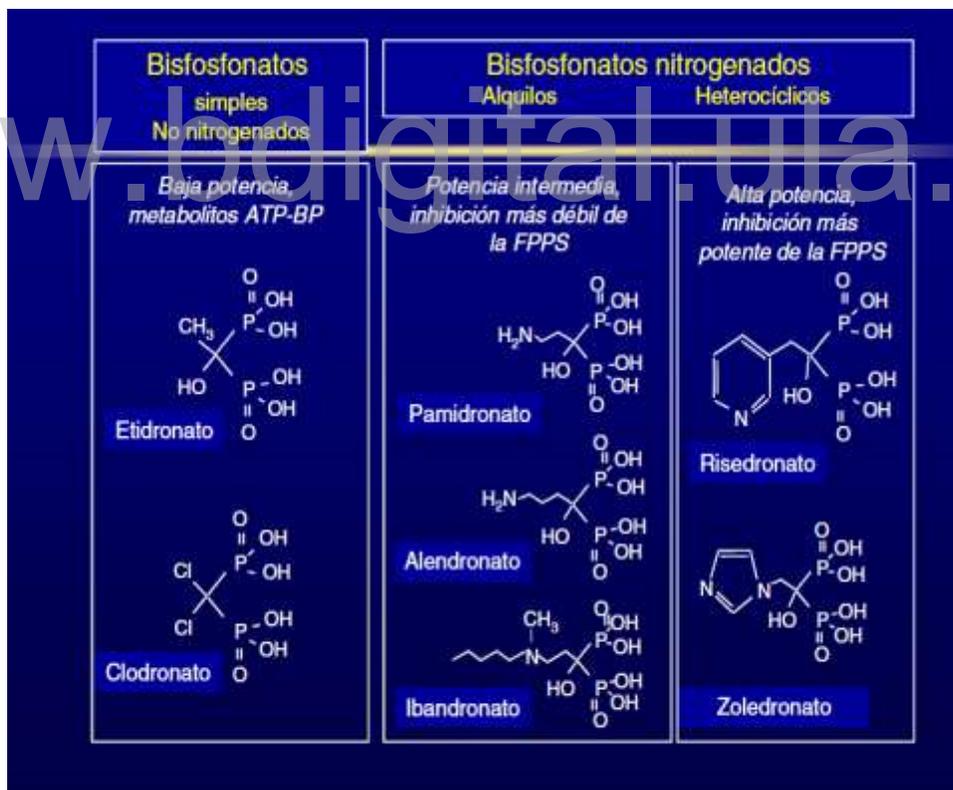


Figura 3 Mecanismo de acción de bifosfonatos, nitrogenados y no nitrogenado¹⁵.

2.1.5 Tipos de los bifosfonatos

Los tipos de bifosfonatos se describen en dos grupos:

El primer grupo de BF se caracteriza por no contener un grupo nitrógeno (N) en su secuencia (clodronato, etidronato y tiludronato) y pueden ser metabolizados en el interior del osteoclasto e incorporados a análogos no hidrolizables del ATP (adenosin trifosfato).

Por otra parte, el segundo grupo de BF son aquellos que contienen un grupo nitrógeno (N) en su cadena lateral R2 (alendronato, pamidronato, residronato); estos son metabolizados y son más potentes inhibidores de la reabsorción ósea¹⁸.

Además, se describe la vía de administración que se emplee, ya sea oral o intravenosa y el tipos de BF aprobados para su uso por la FDA son:

Etidronato (VO), tiludronato (VO), alendronato (VO), risedronato (VO), ibandronato (VO), pamidronato (V.IV), ácido zoledrónico (V.IV)¹⁶ (ver tabla 1).

Tabla 1: Potencia, vía de administración y contenido de nitrógeno de los bifosfonatos⁶.

Tabla 2. Potencia, vía de administración y contenido en nitrógeno de los bisfosfonatos^{9,10}.

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

2.1.6 Nombres genéricos y comerciales de los bifosfonatos

Con respecto, a sus nombres comerciales según su composición y vía de administración se encuentran:

Los bifosfonatos por vía oral más usados

- Alendronato (Fosamax®)
- Clodronato (Bonefos®)
- Etidronato (Difosfen®, Osteum®)
- Risedronato (Actonel®, Acrel®)
- Tiludronato(Skelid®)

Los bifosfonatos más usados por vía parenteral:

- Ácido Ibandrónico o Ibandronato (Bondronat®), Bondeza®)
- Pamidronato (Aredia®, Linoten®, Xinsidona®)
- Zoledronato (Zometa®)¹⁹.

2.1.6 Usos de los bifosfonatos

Su uso comenzó de forma industrial a inicios del año 1865 por químicos alemanes. Sin embargo, a lo largo del tiempo han ido evolucionando, gracias al conocimiento de su estructura química, permitiendo desarrollar nuevos bifosfonatos, con el fin de determinar indicaciones específicas según la patología que afecta al sistema óseo humano¹⁶. Es por ello, que los bifosfonatos como análogos de pirofosfato, inhiben la liberación de calcio y el crecimiento de osteoclastos, permitiendo su uso en el control de lesiones malignas metastásicas, osteoporosis, enfermedad de Paget y osteogénesis imperfecta²⁰ y en otras situaciones como en la prevención de la enfermedad ósea tras el trasplante de órganos, osteogénesis imperfecta y enfermedad de McCune-Albright²¹(ver tabla 2).

Tabla 2: Uso de bifosfonatos según su indicación clínica

Fármaco	Indicaciones	Dosis	Vía administración
Etidronato	Enfermedad de Paget	300 a 750mg/día x 6meses	Oral
Tilodronato	Enfermedad de Paget	400mg/día x 3 meses	Oral
Alendronato	Osteoporosis	10 mg/día 70 mg/semanal	Oral
Risedronato	Osteoporosis	5mg/día 35mg/semanal	Oral
Ibandronato	Metástasis ósea	2.5mg/día 150mg/mes	Oral
Pamidronato	Metástasis ósea	90mg/3semanas	Endovenoso
Zoledronato	Metástasis ósea Osteoporosis	4mg/3semanas 5mg/año	Endovenoso Endovenoso

2.1.7 Reacciones adversas

En general, los bifosfonatos son fármacos bien tolerados cuando se administran correctamente. Los más frecuentes son los efectos secundarios relacionados con el aparato digestivo superior, como es el caso de las erosiones y úlceras gástricas, describiendo también algunos casos de esofagitis y estenosis esofágicas. Además, en los BF de administración por vía intravenosa se pueden generar efectos secundarios tales como fiebre, síntomas pseudogripales, reacciones en la zona de administración y alteraciones renales.

No obstante, el aumento considerable de la utilización de este tipo de fármacos por vía oral ha permitido comprobar que el consumo de estos medicamentos a largo plazo puede acarrear una serie de reacciones adversas más importantes entre las que

se encuentran: osteonecrosis de los maxilares, fracturas atípicas, dolor músculo-esquelético y fibrilación auricular.

Cabe destacar, que los bifosfonatos también pueden inducir trastornos inflamatorios oculares: conjuntivitis, episcleritis y uveítis; aunque estos se presentan en menor frecuencia que los anteriores¹⁵.

En cuanto a la administración continua de etidronato puede inhibir la mineralización y causar osteomalacia focal; de ahí que su administración debe ser de manera intermitente. Es por ello, que los bifosfonatos más modernos carecen de este efecto²².

2.2 Osteonecrosis

La osteonecrosis (ON), se describió por primera vez como consecuencia de la radiación ionizante utilizada en el tratamiento de tumores malignos, es también conocida como necrosis avascular o necrosis aséptica, es un trastorno que ha sido relacionado con múltiples procesos. Aunque en muchos casos los mecanismos por los que se produce la ON no están totalmente aclarados. En consecuencia, se describe como el deterioro en la vascularización del hueso que conduce a la necrosis del tejido óseo²³. es una condición degenerativa producida por la falta temporal o permanente de irrigación sanguínea al hueso^{6,7}. La osteonecrosis se describió por primera vez como consecuencia de la radiación ionizante utilizada en el tratamiento de tumores malignos,

2.2.1 Osteonecrosis de los maxilares

Se caracteriza por ser una enfermedad capaz de desarrollarse sin ninguna razón aparente o puede aparecer tras una extracción dental en la cual el alvéolo no cicatriza. Muchos pacientes no experimentan ningún síntoma, aunque pueden desarrollarlos posteriormente a su aparición.

En algunos casos, el hueso expuesto se infecta por bacterias bucales, lo cual puede generar dolor e inflamación de las encías que lo rodean. A su vez, los fragmentos de hueso pueden causar llagas dolorosas en la lengua, y en ocasiones

donde se presentan grandes áreas de hueso necrótico puede asociarse a dientes con movilidad o que generan dolor requiriendo su extracción. Otras veces, se puede desarrollar entumecimiento o dolor agudo si el hueso necrótico daña un nervio dentro de los huesos de la mandíbula; esto se conoce como dolor neuropático²⁴.

Por otra parte, la osteonecrosis también es conocida como necrosis avascular de hueso, es una condición degenerativa producida por la pérdida en la irrigación sanguínea²⁵; es decir, se desarrolla tras una inflamación crónica en un ambiente con deficiente vascularización, causando alteraciones en la microestructura ósea que conlleva a su colapso²⁶.

Además, uno de los factores que favorece la osteonecrosis de los maxilares es el hecho de que las arterias mandibulares son arterias terminales. Esta circunstancia junto con la frecuente presencia de patologías dentales y los tratamientos odontológicos que provocan agresiones físicas sobre hueso, explican el mayor riesgo de necrosis a nivel de los maxilares²⁷.

Cabe destacar, que la ONM es una complicación infrecuente, se asocia a una morbilidad importante, pudiendo afectar significativamente la calidad de vida del paciente²⁸, debido a que es una patología grave una vez instaurada²⁹.



Figura 4: Extensa exposición ósea maxilar, osteonecrosis maxilar²⁷.

2.2.2 Osteonecrosis de los maxilares inducida por bifosfonatos

Desde el año 2003 reportan en la literatura necrosis avascular de los maxilares (ONM) relacionada con la medicación de BF que consiste en la destrucción progresiva del tejido óseo, siendo uno de los efectos adversos de estos medicamentos. A su vez, es descrita como la exposición de hueso necrótico. Se puede describir a su vez, como osteomielitis crónica de evolución lenta y tórpida, que no tiende a la curación, la cual persiste durante más de 8 semanas después de su identificación, en un paciente que está o estuvo recibiendo el tratamiento.

La exposición ósea suele tener un diámetro de 0,5 a 2 cm, pudiendo ocurrir en varios sitios simultáneamente. Con el paso del tiempo, las lesiones pueden incrementar su tamaño, fundamentalmente con los BF por vía parenteral, pudiendo producir fistulizaciones a piel, comunicaciones a senos maxilares e incluso originar fracturas mandibulares^{4,5}.

Existen múltiples factores que inciden en el riesgo de desarrollar osteonecrosis asociada al uso de BF:

- Factores dependientes de la droga: a mayor potencia del fármaco y mayor tiempo de administración, mayor probabilidad de desarrollar la enfermedad.
- Factores locales: si el paciente es sometido a un procedimiento de cirugía dentoalveolar, existe mayor probabilidad de desarrollar la enfermedad. Además, mientras más compacto sea el hueso sometido a un procedimiento quirúrgico, más posibilidad existe de presentar osteonecrosis.
- Factores demográficos: a mayor edad aumenta la posibilidad de desarrollar osteonecrosis (9% por década de vida). Además, se estima que los pacientes que tienen cáncer o son fumadores presentan una mayor tendencia a desarrollar la enfermedad.
- Factores genéticos: alteraciones genéticas, por ejemplo, polimorfismos singles de nucleótidos (SNPs), en el gen del citocromo P450-2C (CYP2C8), se ha asociado a un incremento del riesgo de producir osteonecrosis en pacientes con mieloma múltiple.

- Factores preventivos: La AAOMS (Asociación Americana de Cirujanos Orales y Maxilofaciales) recomienda realizar todo procedimiento odontológico en forma previa a la terapia con BF²².

2.2.3 Criterios diagnósticos para la osteonecrosis de los maxilares

- Paciente que recibió o está recibiendo tratamiento con bifosfonatos intravenosos.
- Presencia de una o varias lesiones ulceradas en la mucosa de los procesos alveolares, con exposición del hueso maxilar o mandibular. También, pueden existir casos sin exposición ósea, con dolor o fístulas, que deben ser considerados como candidatos para realizar un estudio más detallado.
- El hueso expuesto presenta un aspecto necrótico.
- La lesión se presenta de forma espontánea o más frecuentemente, tras un antecedente de cirugía dento-alveolar (especialmente exodoncias).
- Ausencia de cicatrización durante un periodo de al menos 6 semanas³⁰.

2.2.4 Pruebas complementarias y diagnóstico de osteonecrosis inducida por bifosfonatos

Entre las pruebas complementarias para el diagnóstico de ONM inducida por bifosfonatos encontramos:

- Ortopantomografía que en estadios precoz no aporta información. Posteriormente se ven áreas radiolúcidas y radiopacas, relacionadas con secuestros óseos e incluso destrucción ósea (osteólisis).
- La tomografía computarizada y la resonancia magnética permiten un diagnóstico precoz y establecen la verdadera extensión de la osteonecrosis (estadio clínico)
- Se recomienda la realización de cultivos microbiológicos y antibiograma.
- La biopsia ósea sólo se hará si se sospecha que la lesión guarda relación directa con la enfermedad (neoplasia) que motivó la utilización VI de los BF.

- La determinación sérica del telopéptido c-terminal del colágeno tipo I (CTX) no es predictiva del desarrollo de OMRB a nivel individual, pero puede identificar a aquellos pacientes que se encuentran en zona de riesgo
 - Si CTX<100pg/ml=riesgo alto.
 - Si CTX entre 100 y 150pg/ml=riesgo moderado.
 - Si CTX>150pg/ml=riesgo bajo.

El diagnóstico se basa en el cumplimiento de los criterios de la American Association of Oral and Maxilofacial Surgeons (AAOMS)².

2.2.4 Fisiopatología

No existe evidencia suficiente para explicar la fisiopatología de ONM de una sola manera, debido a esto se han descrito diversas hipótesis en las cuales se intenta explicar la misma; entre ellas:

- **Disminución en el recambio óseo:** debido a que los BF tienen un efecto directo sobre los osteoclastos afectando directamente el remodelado óseo. Además, la ONM solo se ha presentado en el maxilar y la mandíbula, esto pudiera ser explicado debido a que estos huesos presentan una mayor tasa de remodelado comparado con los demás huesos del organismo. Por tal motivo, produce una reducción en la reabsorción, seguida por la limitación en la formación ósea lo que pudiera devenir en zonas de microlesiones y en áreas de necrosis.
- **Inflamación e infección:** se ha considerado que la infección o la inflamación son un factor crítico en la patogenia de la ONM, debido a que se han encontrado bacterias en especímenes de biopsia de hueso necrótico extraído de pacientes con ONM. La extracción de dientes con infecciones periodontales o periapicales graves son factores de riesgo para el desarrollo de ONM.
- **Inhibición de la angiogénesis:** los huesos como todos los tejidos del cuerpo, mueren debido a la falta de aporte vascular. En la actualidad muchos medicamentos antiangiogénicos son utilizados para evitar

metástasis óseas e invasión tumoral. Por lo tanto, estos medicamentos tienen como objetivo blanco algunas moléculas de señalización vascular como el factor de crecimiento endotelial vascular.

- **Toxicidad del tejido blando:** la ONM puede estar generada por la toxicidad a los tejidos blandos, ya que la exposición a BF, principalmente nitrogenados que induce a la apoptosis y disminuye la proliferación de las células epiteliales orales *in vitro*
- **Disfunción de la inmunidad innata o adquirida:** el sistema inmune está íntimamente relacionado con la pérdida y la regeneración ósea. Representando los linfocitos innatos, las células T gamma delta las cuales son importantes en la regeneración ósea. Así mismo, dichas células T se reducen significativamente en pacientes con osteoporosis que reciben tratamiento con BP, lo que indica que existe una conexión entre ONM y la deficiencia de células T, gamma y delta. Además, que reduce la función de los neutrófilos, los cuales juegan un rol crucial en la cicatrización inicial de las heridas. Los macrófagos son sensibles a los BP, que provocan un efecto inhibitorio y reducen la viabilidad y la capacidad de diferenciación de los macrófagos. De igual forma, la función de los macrófagos se ve interrumpida por el aumento de la expresión de metaloproteinasas, lo que provoca una cicatrización deficiente de las heridas en las áreas afectadas por ONM³¹.

2.2.5 Incidencia de osteonecrosis de los maxilares

La osteonecrosis de los maxilares asociada a la administración de BF se presenta con una incidencia de 60% en el maxilar inferior, 30% en el maxilar superior y 10% en ambos maxilares, además se describe que su aparición en la mandíbula puede ocurrir a partir de los 4 meses desde el inicio del tratamiento y puede alcanzar al 10% de los pacientes tratados al cabo de 36 meses a su vez, el riesgo de recurrencia de

osteonecrosis es acumulativo y alcanza el 21% a los tres años de tratamiento con BF por vía endovenosa. Su prevalencia en pacientes oncológicos es del 0,8 al 12%.

Los BF tienen una acción sistémica, por lo que la osteonecrosis puede ocurrir en cualquier hueso. No obstante, el maxilar inferior es la localización más frecuente y dentro de las áreas en donde aparece se encuentran: la cresta milohioidea y la rama horizontal son las que presentan mayor afectación. Por otra parte, algunos estudios de cohorte sostienen que el depósito de BF sería mayor en el maxilar inferior por sus características peculiares, como la presencia de piezas dentarias que le transmiten la fuerza masticatoria, y el periodonto, susceptibles a padecer trastornos inflamatorios-infecciosos (ambos producen un metabolismo más activo que el resto de los huesos del cuerpo).

Otros autores refieren que la incidencia de la osteonecrosis del maxilar inferior está en íntima relación con el tiempo de tratamiento, la dosis acumulada y su relativa menor irrigación con respecto al maxilar superior, presentándose en las regiones adyacentes a los molares³².

2.2.6 Protocolo odontológico para pacientes que consumen bifosfonatos

Se pueden clasificar en 3 grupos:

Grupo A: pacientes que van a comenzar el tratamiento con BF: Estudio de imágenes, como ortopantomografías o radiografías periapicales, enseñanza de medidas de higiene rigurosa, instalación de medidas preventivas acordes al paciente, tales como: tratar las infecciones bucales activas, extraer piezas retenidas que estén en posición submucosa, piezas no restaurables y las que periodontalmente están muy comprometidas, realizar remodelado de rebordes filosos, y torus prominentes, para evitar ulceraciones mucosas, colocación de Implantes dentales, Ortodoncia, realizar endodoncias y restauraciones de piezas con caries activas, exploración y tratamiento periodontal y peri implantar. - Identificar posibles factores irritativos que puedan provocar ulceraciones mucosas con exposición ósea, dar información exhaustiva al paciente, controles odontológicos periódicos (cada 6 meses).

Grupo B: pacientes que consumen BF y no presentan ONM. Si el paciente consume BF hace menos de 3 años, el tratamiento es igual al grupo A, evaluando la presencia o no de factores de comorbilidad. Si el paciente consume los BF hace más de 3 años, se recomienda evitar todo tipo de maniobras quirúrgicas electivas, ante la presencia de un foco infeccioso periapical, el tratamiento endodóntico debe ser la primera elección, se debe minimizar el trauma en el margen gingival al aislar al paciente y procurar un mínimo trauma periapical y periodontal, con cobertura antibiótica simultánea. Control minucioso de las prótesis removibles existentes o rebasados con material blando de base, con la finalidad de evitar úlceras. En el caso de tener que realizar tratamientos invasivos, como una extracción dental, es muy importante hacer hincapié en la asepsia, utilizar los instrumentos adecuados, realizar una minuciosa exploración visual y táctil del alvéolo post extracción, constatando para la formación del coágulo para minimizar la probabilidad de infección, evaluar la posibilidad de protección del área intervenida y no dejar espículas óseas que puedan llegar a provocar úlceras por trauma a futuro. Se recomienda realizar una técnica quirúrgica atraumática, evitar la cicatrización por segunda intención. No se recomienda realizar injertos óseos. Siempre administrar antibióticos sistémicos previos y posteriores al tratamiento. De elección amoxicilina/clavulánico 875/125 mg cada 8 horas, desde 2 días antes hasta 10 días después. En casos de alergia se puede sustituir por clindamicina 300 mg cada 6 horas, enjuagues con colutorio de clorhexidina (CHX) al 0,12% tres veces al día durante 15 días, comenzando los mismos 48 horas antes de la intervención y programar revisiones semanales, hasta los 30-45 días para comprobar la reepitelización completa del lecho quirúrgico.

Grupo C: Si un paciente que consume BF presenta una exposición a la cavidad oral de hueso necrótico, se debe explicar la naturaleza de su cuadro e informar que es probable que la situación se agrave. Debemos corroborar el diagnóstico, basándonos en la historia farmacológica y la clínica. Son necesarios los estudios complementarios como radiografías periapicales, panorámicas o tomografías computadas, los podemos utilizar para determinar la extensión de la lesión, incluso se pueden ver aumentos en la radiodensidad ósea, hueso denso, intercalado y “moteado”, deposición de hueso

subperióstico, cambios escleróticos en el conducto mandibular, ensanchamiento de la lámina dura y disminución del espacio del ligamento periodontal. La biopsia no está indicada, únicamente se realiza el estudio histopatológico del hueso³³.

2.2.7 Tratamiento de la osteonecrosis asociada a bifosfonatos según su etapa

Tabla 3: Etapas y tratamientos de la osteonecrosis de los maxilares

Etapa	Tratamiento
<p>En riesgo: no hay hueso necrótico aparente en paciente que ha sido tratado con agentes modificadores de hueso orales o intravenosos</p> <p>Mayor riesgo: no hay evidencia clínica de hueso necrótico, pero si hallazgos clínicos inespecíficos. Cambios radiológicos y síntomas.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Ningún tratamiento • Educación del paciente y seguimiento minucioso • Manejo sintomático, incluido el uso de analgésicos, un escrutinio y seguimiento minucioso • Derivar al especialista dental y realizar un seguimiento cada 8 semanas con comunicación del estado de la lesión al oncólogo. • Educación al paciente y reducción de factores de riesgo modificables.
<p>Etapa 1: hueso expuesto y necrótico o fístulas que penetran en el hueso del paciente asintomáticos y sin evidencia de infección.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Enjuague bucal antibacteriano • Seguimiento clínico cada 8 semanas por parte del especialista dental con comunicación del estado de la lesión al oncólogo

	<ul style="list-style-type: none"> • Educación al paciente y reducción de factores de riesgo modificables.
<p>Etapa 2: hueso expuesto y necrótico o fistulas que penetran el hueso asociadas con infección, evidencia por dolor y eritema en la región del hueso expuesto con o sin drenaje purulento.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Tratamiento sintomático con antibióticos orales y enjuagues antibacteriano tópicos • Control del dolor • Desbridamiento para aliviar la irritación de los tejidos blandos y controlar las infecciones • Seguimiento clínico cada 8 semanas por parte del especialista dental con comunicación del estado de la lesión con el oncólogo • Educación al paciente y reducción de factores de riesgo modificables.
<p>Etapa 3: hueso expuesto y necrótico o una fistula que penetra hasta el hueso en paciente con dolor, infección y uno o más de los siguientes: hueso expuesto y necrótico que se extiende más allá de la región del hueso alveolar (es decir, borde inferior y rama en el seno maxilar mandibular y cigoma en el maxilar) que produce fractura patológica, fistula extraoral, antral u oral, comunicación nasal u osteólisis que se extiende hasta</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Tratamiento sintomático con antibióticos orales y enjuagues antibacteriano tópicos • Control del dolor • Desbridamiento o resección quirúrgica para la paliación a largo plazo de infección y dolor • Seguimiento clínico cada 8 semanas por parte del especialista dental con comunicación del estado de la

el borde inferior de la mandíbula o piso del seno maxilar.	lesión con el oncólogo <ul style="list-style-type: none">• Educación al paciente y reducción de factores de riesgo modificables.
--	---

www.bdigital.ula.ve

CAPITULO III

MARCO METODOLÓGICO

Esta investigación se desarrolla bajo una revisión de alcance, la cual, es una herramienta ideal para determinar el alcance de un cuerpo de literatura existente sobre un tema; permite dar una descripción amplia o detallada, lo que a su vez también permite identificar los vacíos de conocimiento.

Realizar este tipo de revisiones establece el marco para realizar un estudio sistemático en el futuro. Dicho estudio implica un mayor rigor metodológico, desde una búsqueda exhaustiva, establecer criterios explícitos para la inclusión y la exclusión, y evaluar la calidad o el riesgo de sesgo de los estudios incluidos.

3.1.1 Nivel y diseño de investigación

Según los niveles de investigación descritos por Arias en el 2012³⁵, la presente investigación es descriptiva ya que el objetivo general busca describir los casos de osteonecrosis de los maxilares asociada al uso de bifosfonatos.

3.1.2 Diseño de investigación

De acuerdo a los diseños de investigación descritos por Arias, esta investigación tiene un diseño documental, ya que los datos necesarios para responder a la pregunta de investigación, se obtuvieron a través de una búsqueda sistemática de literatura científica en diferentes fuentes electrónicas de información

El presente estudio corresponde a una revisión de alcance, diseño propuesto por Arksey y O'Malley en el año 2005, cuyo objetivo es identificar y mapear la situación de un área, en un sector de la ciencia o en un ámbito del conocimiento³⁶.

Este tipo de revisión tiene varias indicaciones, una de ellas es ser precursora de nuevas investigaciones que permitan la realización de una revisión sistemática, ya que permite identificar si existe un número adecuado de estudios relevantes, incluyendo sus diseños; de manera tal, de poder sustentar mediante una etapa de alcance preliminar basada en la evidencia. Por otro lado, las revisiones de alcance identifican y analizan lagunas o brechas de conocimiento de un área en específico mediante un mapeo de la literatura con el objetivo de examinar evidencia emergente³⁷, sobre la osteonecrosis de los maxilares producida por BF.

3.2 Criterios de selección

3.2.1 Criterios de inclusión

- Estudios que hagan referencia al diagnóstico, manejo, y frecuencia de osteonecrosis de los maxilares inducida por BF.
- Artículos científicos, tesis de grado, tesis de postgrado y tesis de doctorado
- Investigaciones primarias: casos clínicos, series de caso, estudios epidemiológicos, estudios de cohorte y estudios de casos y controles; investigaciones secundarias: revisiones sistemáticas y revisiones de alcance.
- Estudios en español e inglés
- Estudios desde el año 2003 hasta el año 2023

3.2.2 Criterios de exclusión

- Estudios no relevantes con la pregunta de investigación
- Artículos que no tengan el texto completo disponible
- Estudios experimentales in vitro.
- Estudios que no tengan metodología
- Estudios no realizados en Latinoamérica

3.3 Fuentes de información

3.3.1 Búsquedas electrónicas

La búsqueda se realizó desde el 11 de noviembre del 2022 hasta mayo de 2024 en diversas fuentes de información científicas: bases de datos Medline (a través de PubMed), bibliotecas electrónicas como Scielo, Dialnet, Biblioteca Virtual de Salud y buscadores electrónicos como Google académico.

3.4 Estrategia de búsqueda

Se utilizó una combinación de descriptores de la ciencia de la salud en inglés *Medical Subject Headings* (MeSH) y palabras claves: “bisphosphonates-associated osteonecrosis of the jaws”, “osteonecrosis of the jaws”, “bisphosphonates induced”. Los descriptores anteriormente nombrados se emplearon en combinación con el operador lógico OR y AND.

Tabla 4: Descriptores de Osteonecrosis de los maxilares asociado al uso de bifosfonatos

Inglés		
Osteonecrosis de los maxilares	Descriptores	<ul style="list-style-type: none">• bisphosphonates-associated osteonecrosis of the jaws• osteonecrosis of the jaws• bisphosphonates induced• osteonecrosis of the jaws

Tabla 5: Estrategias de búsqueda de osteonecrosis de los maxilares asociado al uso de bifosfonatos

Fuente de consulta	Estrategia de búsqueda	Filtros aplicados	Total de artículos
PubMed	("Bisphosphonates-associated osteonecrosis of the jaws" OR "osteonecrosis of the jaws" OR "bisphosphonates induced" OR "osteonecrosis of the jaws")	<ul style="list-style-type: none"> • Artículos de los últimos 20 años. • Idiomas: inglés, español y portugués 	1199
BVS	<p>En inglés:</p> (("bisphosphonate associated osteonecrosis of the jaw") AND ("osteonecrosis of the jaws bisphosphonate induced "))	<ul style="list-style-type: none"> • Artículos de los últimos 20 años. • Idiomas: inglés, español y portugués 	1855
	<p>En español:</p> (Osteonecrosis de los Maxilares Asociada a Bifosfonato O Osteonecrosis por Bifosfonato)	<ul style="list-style-type: none"> • Artículos de los últimos 20 años. • Idiomas: inglés, español y portugués 	379
	<p>En portugués:</p> (Osteonecrose dos Maxilares Associada ao Bifosfonato OU Osteonecrose devido ao Bifosfonato)	<ul style="list-style-type: none"> • Artículos de los últimos 20 años. • Idiomas: inglés, español y portugués 	2

Dialnet	<p>En inglés: ("Bisphosphonates-associated osteonecrosis of the jaws" OR "osteonecrosis of the jaws" OR "bisphosphonates induced" OR "osteonecrosis of the jaws")</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Artículos de los últimos 20 años. • Idiomas: inglés, español y portugués 	107
	<p>En español: (Osteonecrosis de los Maxilares Asociada a Bifosfonato y Osteonecrosis por Bifosfonato)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Artículos de los últimos 20 años. • Idiomas: inglés, español y portugués 	46
	<p>En portugués: (Osteonecrose dos Maxilares Associada ao Bifosfonato OU Osteonecrose devido ao Bifosfonato)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Artículos de los últimos 20 años. • Idiomas: inglés, español y portugués 	1
SciELO	<p>En inglés: ("Bisphosphonates-associated osteonecrosis of the jaws" OR "osteonecrosis of the jaws" OR "bisphosphonates induced" OR "osteonecrosis of the jaws")</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Artículos de los últimos 20 años. • Idiomas: inglés, español y portugués 	25
	<p>En español: ("Osteonecrosis de los maxilares asociada a bifosfonatos" O "osteonecrosis de los maxilares" O "bifosfonatos inducida" O "osteonecrosis de los maxilares")</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Artículos de los últimos 20 años. • Idiomas: inglés, español y portugués 	0

Google académico	<p>En portugués:</p> <p>("Osteonecrose dos maxilares associada a bifosfonatos" OU "osteonecrose dos maxilares" OU "induzida por bifosfonatos" OU "osteonecrose dos maxilares")</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Artículos de los últimos 20 años. • Idiomas: inglés, español y portugués 	0
	<p>En español:</p> <p>Osteonecrosis de los maxilares asociada a bisfosfonatos O osteonecrosis de los maxilares O bifosfonatos inducida O osteonecrosis de los maxilares</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Artículos de los últimos 20 años. 	226
	<p>En portugués:</p> <p>Osteonecrose dos maxilares associada a bifosfonatos OU osteonecrose dos maxilares OU induzida por bifosfonatos OU osteonecrose dos maxilares</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Artículos de los últimos 20 años. 	991

3.5 Cribado y selección de los estudios

Una vez realizada la búsqueda en las fuentes de información, se seleccionaron los artículos de acuerdo a los criterios de inclusión y exclusión, a través de un proceso de revisión individual, que constó de tres cribados:

- **Primer cribado:** lectura del título para determinar si el artículo tenía o no relación con la temática en estudio.
- **Segundo cribado:** lectura del resumen para dar un primer mapeo sobre el contenido del artículo, tipo de estudio, objetivo, la relevancia para el presente tema de investigación y la revisión de los aspectos metodológicos.
- **Tercer cribado:** lectura del texto completo a través de las técnicas de lectura “Skimming & Scanning”, con la finalidad de determinar si cumple con los criterios para ser incluido en la revisión de alcance.

Luego de realizar los cribados y la selección de estudios, se llevó a cabo una búsqueda manual en dos etapas: la primera constó de la revisión de la lista de referencia de los artículos seleccionados, y la segunda se fundamentó en la búsqueda de nuevos estudios que hayan citado otros artículos.

Estos artículos identificados a través de referencias cruzadas o búsqueda manual, también fueron sujetos a los tres cribados de lectura de título, resumen y texto completo para poder ser incluidos en la presente revisión.

www.bdigital.ula.ve

CAPÍTULO IV

RESULTADOS

4.1 Diagrama de flujo

Los resultados del cribado y la selección de los artículos que serán incluidos en esta revisión, son presentados en el diagrama de flujo PRISMA modificado:

Artículos identificados mediante la búsqueda en bases de datos:

4831



Artículos duplicados:

483

Artículos tras la eliminación de duplicados:

4348

Artículos cuyo título no tenía relación con el tema de estudio:

2986

Artículos que pasaron el primer cribado (título)

1362

Artículos sin resumen:

2

Artículos que pasaron el segundo cribado (resumen):

257

Artículos excluidos por desviarse del tema: 198

Artículos excluidos por no estar el texto completo: 28

Artículos que pasaron el tercer cribado (texto completo):

31

Artículos obtenidos a través de búsqueda manual:

2

Artículos incluidos en la investigación:

33

4.2 Descripción de los resultados

Se incluyeron en total 33 estudios entre ellos 28 casos clínicos (84.8%) , 2 series de casos (6.1%) y 3 estudios de cohorte (9.1%); para un total de 1328 pacientes de los cuales 1324 (99.7%) fueron tratados con BF (99.7%), en función del diagnóstico clínico presentado, 1148 correspondían a pacientes diagnosticados con osteoporosis (86.6%)^{38-47, 68,69}, 47 presentaron mieloma múltiple en su diagnóstico (3.6%)^{48-52,66-68}, 71 pacientes con cáncer de mama (5.4%)^{54-56,59,63,65-68,70}, 38 con cáncer de próstata (2.9%)^{53,57,64,67,70}, 14 con cáncer de pulmón (1%)^{61,68}, 3 con cáncer de colon (0.2%), 1 con cáncer gástrico (0.1%)⁶⁸, 1 con leucoedema (0.1%)⁵⁸, 1 osteosarcoma (0.1%)⁶⁰ y 1 con tumor maligno de amígdalas (0.1%)⁶².

Por otra parte, el género con mayor predominancia de uso de bifosfonatos fue el femenino con 1249 pacientes tratados (94.3%) mientras que sola a 75 pacientes masculinos se les indicó tratamiento con dichos medicamentos (5.7%)³⁸⁻⁷⁰(ver tabla 6).

De los pacientes analizados, 11.6% fueron tratados por vía intravenosa (V.IV) con ácido zoledrónico^{38,49,50,51-53,56,57,59,60,63-68,70}, 84.1% alendronato vía oral (VO)^{40,41,43,45,47,55,58,69}, 2.6% con pamidronato V.IV^{48,61,62,68}, 0.2% con ibandronato VO⁴⁴, 0.1% con risedronato VO⁷⁰ y 0.2% pacientes a los cuales se les administró combinación de ácido zoledrónico V.IV y ibandronato VO⁶⁷(ver tabla 7).

Se desarrolló ONM asociada al uso de los BF en 63 pacientes del total incluidos en el estudio (4.8%), de ellos, 42 pacientes fueron tratados con ácido zoledrónico V.IV (66.7%)^{38,49,50,51-53,56,57,59,60,63-68,70}, 4 con pamidronato V.IV (6.3%)^{48,61,62,68}, 9 con alendronato VO (14.2%)^{40,41,43,45,47,55,58,69}, 1 con ibandronato VO (1.6%)⁴⁴, 1 con risadronato por VO (1.6%)⁷⁰, 6 pacientes utilizaron BF en combinación de tal manera que fueron tratados 2 con ácido zoledrónico V.IV + ibandronato VO (3.2%)⁶⁷, 2 con ácido zoledrónico V.IV + alendronato VO (3.2%)^{39,42} y en 1 paciente fue administrado ibandronato + alendronato VO (1.6%)⁴⁶ (ver tabla). Con un tiempo de uso de dichos medicamentos que va desde 4 meses en algunos pacientes y en otros se puede extender a más de 20 años.

En relación con lo anterior, el sexo más afectado fue el femenino con 47 pacientes (74.6%)^{38-47,49,50,52,54-56,59,60,63,65-67,69,70} mientras que solo 16 masculino presentaron ONM asociado al uso de BF (25.4%)^{48,51,53,57,58,61,62,64,67,68,70} (ver tabla 8).

Los factores predisponentes que favorecieron la aparición de dicha afección fueron 41.3% extracciones dentales^{40-44,46-51,53,58,60,61,63,64,66-69}, 7.9% prótesis dentales^{45,52,57,65,69}, 3.2% abscesos submandibulares^{38,59}, 1.6% fístula dentales⁶⁶, 6.3% de aparición espontánea^{39,54,55,67} y en 39.7% causas desconocidas⁷⁰ (ver tabla 9).

Por último, el maxilar más afectado por la aparición de ONM asociada a bifosfonatos fue la mandíbula donde se observó en 49 pacientes (77.8%)^{38,40,43-46,48-51,55,57,59,61,62,65-70} y en el maxilar en 14 pacientes (22.2%)^{39,41,42,47,52-54,56,60,63,64,67,69} (ver tabla 10).

Tabla 6: Indicación del uso de Bifosfonatos según el sexo:

Sexo	Cantidad de Pacientes	Porcentaje %
Femenino	1249	94.3%
Masculino	75	5.7%

Tabla 7: Tipos de bifosfonatos y vía de administración indicada en los pacientes incluidos en el estudio

Bifosfonatos	Vía de administración	Total de pacientes	Porcentajes
Alendronato	V.O	1118	84.1%
Ibandronato	V.O	2	0.2%
Risodronato	V.O	2	0.2%
Ácido zoledrónico	V.IV	155	11.6%
Pamidronato	V.IV	35	2.6%
Pamidronato/ Ac. zoledrónico	V.IV	1	0.1%
Alendronato/ Ac. zoledrónico	V.O/ V.IV	2	0.2%
Ibandronato/ Ac. zoledrónico	V.O/ V.IV	2	0.2%

Tabla 8: Tipo de bifosfonato y vía de administración de los pacientes que desarrollaron ONM

Tipo de bifosfonato	Vía de administración	Cantidad de pacientes	Porcentaje
Ácido zoledrónico	V.IV	42	66.6%
Pamidronato	V.IV	4	6.3%
Alendronato	VO	9	14.3%
Ibandronato	VO	1	1.6%
Risadronato	VO	1	1.6%
Ácido zoledrónico/pamidronato	V.IV	1	1.6%
Ácido zoledrónico/ alendronato	V.IV/VO	2	3.2%
Ácido zoledrónico/ ibandronato	V.IV/VO	2	3.2%
Ibandronato/alendronato	VO	1	1.6%

Tabla 9: Factores predisponentes que actuaron en el desarrollo de osteonecrosis de los maxilares asociado al uso de bifosfonatos

Factor predisponente	N° de pacientes	Porcentajes
Extracciones dentales	26	41.3%
Prótesis dentales	5	7.9%
Absceso submandibulares	2	3.2%
Fístula	1	1.6%
Aparición espontánea	4	6.3%
Se desconoce	25	39.7%

Tabla 10: Frecuencia de aparición ONM asociado al uso de BF según el maxilar

Maxilar afectado	Cantidad de pacientes	Porcentaje %
Maxilar	14	22.2%
Mandíbula	49	77.8%

Casos clínicos

El estudio incluyó 28 casos clínicos con distintos diagnósticos en los cuales, fue indicado el uso de BF entre ellos 10 paciente con osteoporosis (35.7%)³⁸⁻⁴⁷, 5 presentaban mieloma múltiple (17.9%)⁴⁸⁻⁵² y 13 pacientes con antecedentes de cáncer (46.4%) (cáncer de próstata^{49,53,60}, cáncer de mamas^{54-56,59,63,65}, leucoedema⁵⁸, osteosarcoma⁶⁰, cáncer de pulmón^{60,62,64} y tumor maligno de amígdalas⁶²).

Se les indicó el uso de BF en los cuales 13 estuvieron tratados con ácido zoledrónico (46.4%)^{38,49,-53,56,57,59,60,63-65}, 7 con alendronato (25%)^{40,41,43,45,55,58}, 3 con pamidronato (10.7%)^{48,61,62} y 1 con ibandronato (3.6%)⁴⁴ y en otros utilizaron combinación de BF es decir que 2 pacientes recibieron ácido zoledrónico + alendronato (7.1%)^{39,42}, 1 ibandronato + alendronato (3.6%)⁴⁶ y 1 pamidronato + ácido zoledrónico (3.6%)⁵³; las vía de administración de los BF fue en 17 paciente

V.IV (60.7%)^{38,48-55,56,57,59-65}, 9 por VO (32.1%) y 2 usaron ambas vías de administración (7.1%)^{39,42}; con un tiempo de administración de los BF que va desde los 4 meses y que en algunos pacientes se extiende su uso a más de 20 años.

Los factores predisponentes que favorecieron la aparición de la ONM se asoció en 18 pacientes a extracciones dentales (64.3%)^{40-44,46-51,53,58,60,61,63,64}, 4 pacientes con prótesis dentales mal adaptadas (14.3%)^{45,52,57,65}, 2 pacientes con absceso submandibulares (7.1%)^{38,59}, en 3 pacientes fue de aparición espontánea (10.7%)^{39,54,55} y 1 se desconoce la causa (3.6%)⁶².

Respecto al género 20 pacientes de sexo femenino desarrollaron ONM asociado al uso de BF (71.4%)^{38-47,49,50,52,54-56,59,60,63,65} y 8 pacientes masculino (28.6%)^{48,51,53,57,58,61,62,64}.

El maxilar con mayor frecuencia de aparición de ON fue en 17 pacientes en la mandíbula (60.7%)^{38,40,43-46,48-51,55,57,59,61,62,65} y 11 en maxilar superior (39.3%)^{39,41,42,47,52-54,56,60,63,64}.

Tabla 11: Casos clínico en Latinoamérica de osteonecrosis maxilar asociada al uso de bifosfonatos

Autor	Diagnóstico clínico	Tipo de BF	Vía de adm.	Tiempo de uso del bifosfonato	Sexo	Procedimiento dental o factor predisponente	Maxilar afectado
Riveiro, et al (2011)³⁸/ Brasil	Osteoporosis	Ac. Zoledrónico 4mg/3 semanas	V.IV	No refiere	F	Absceso espontaneo submandibular derecho	Mandíbula
Picardo, et al (2011)³⁹/ Argentina	Osteoporosis	Alendronato 70mg/seman a Alendronato 5mg Ac. Zoledrónico	V.O V.O V.IV	14 meses 16 meses	F	Aparición espontanea	Maxilar

		Semestral					
Dias, et al (2016)⁴⁰ / Brasil	Osteoporosis	Alendronato cálcico y sódico 70mg/semana	V.O	No refiere	F	Extracción dental	Mandíbula
Rodrigues, et al (2018)⁴¹/ Brasil	Osteoporosis	Alendronato sódico 70mg/semana	V.O	2 años y 11 meses	F	Extracción dental	Maxilar
Santos, et al. (2019)⁴²/ Brasil	Osteoporosis	Ac. Zoledrónico 5mg/mes Alendronato sódico 70mg/semana	V.IV V.O	4 años	F	Múltiples exodoncias	Maxilar
De Andrade, et al (2020)⁴³/ Brasil	Osteoporosis	Alendronato 75mg	V.O	4 años	F	Extracción dental	Mandíbula
Figueirido, et al (2021)⁴⁴/ Brasil	Osteoporosis / osteopenia	Ibandronato de sodio	V.O	2 años	F	Extracción dental	Mandíbula
Da Silva, et al (2022)⁴⁵/ Brasil	Osteoporosis	Alendronato 70mg/semana	V.O	Más de 20 años	F	Prótesis parcial removible	Mandíbula
Benitez, et al (2022)⁴⁶/ Argentina	Osteoporosis	Ibandronato 150gm/mes Alendronato	V.O V.O	3 años 3 años	F	Extracciones dentales múltiples	Mandíbula

De Almeida, et al (2024)^{47/} Brasil	Osteoporosis	Alendronato 70mg/semana	V.O	No refiere	F	Extracciones dentales	Maxilar
Zanata, et al (2014)^{48/} Brasil	Mieloma múltiple	Pamidronato	V.IV	4 meses	M	Extracción dental	Mandíbula
Souza, et al. (2014)^{49/} Brasil	Mieloma múltiple y metástasis pulmonar	Ac. Zoledrónico 4mg/mes	V.IV	12 años	F	Extracción dental	Mandíbula
Da Silva, et al (2019)^{50/} Brasil	Mieloma múltiple	Ac. Zoledrónico	V.IV	No refiere	F	Extracciones dentales	Mandíbula
Barros, et al (2019)^{51/} Brasil	Mieloma múltiple	Ac. zoledrónico 4mg/28días	V.IV	No refiere	M	Extracción dental	Mandíbula
Osborne, et al (2020)^{52/} Brasil	Mieloma múltiple	Ac. zoledrónico 4mg	V.IV	6 meses	F	Prótesis total	Maxilar
Leite, et al (2006)^{53/} Brasil	Cáncer de próstata Metástasis en brazos y fémur	Ac. zoledrónico 4mg/mes	V.IV	3 años	M	Extracción dental	Maxilar
Caldas, et al (2009)^{54/} Brasil	Cáncer de mama Metástasis óseas de columna	Pamidronato Ac. zoledrónico	V.IV V.IV	 28 meses	 F	 Aparición espontanea	 Maxilar

	cervical y lumbar, y en la región occipital del cráneo						
Fernandez ; et al (2013)^{55/} México	Cáncer de mama	Alendronato 10mg/día	V.O	3 años	F	Aparición espontanea	Mandíbula
Duarte, et al (2015)^{56/} Brasil	Cáncer de mama Metástasis en la columna	Ac. zoledrónico	V.IV	No refiere	F	Extracción dental	Maxilar
Pinto, et al (2017)^{57/} Brasil	Cáncer de próstata con metástasis ósea	Ac. zoledrónico 4mg/4semanas	V.IV	25 meses	M	Prótesis parcial removible (PPR)	Mandíbula
Silva, et al. (2017)^{58/} Brasil	Leucoedema, desiasis renal crónica y artritis reumatoide	Alendronato de sodio trhidrato 13,06mg/semana	V.O	10 años	M	Extracciones dentales	Mandíbula
Sánchez, et al. (2017)^{59/} Argentina	Carcinoma mamario avanzado	Ac. Zoledrónico 4mg/20días	V.IV	No refiere	F	Absceso espontaneo submandibular	Mandíbula
Martínez, et al (2019)^{60/} Argentina	Osteosarcoma	Ac. Zoledrónico 70mg/semana	V.IV	3 años	F	Extracción dental	Maxilar
Souza, et al (2020)^{61/} Brasil	Cáncer de pulmón	Pamidronato	V.IV	2 años	M	Extracción dental	Mandíbula

Fahd, Larissa (2020)⁶²/ Brasil	Tumor maligno de amígdalas	Pamidronato	V.IV	No refiere	M	Se desconoce	Mandíbula
Martínez, et al (2021)⁶³/ Brasil	Cáncer de mama Metástasis en diáfisis derecha y pulmón	Ac. Zoledrónico 4mg/20días	V.IV	6 años	F	Extracción dental	Maxilar
Melian, et al. (2021)⁶⁴/ Chile	Adenocarcinoma de próstata	Ac. Zoledrónico 4mg/28 días	V.IV	1 año y 8 meses	M	Extracción dental	Maxilar
Pereira, et al (2022)⁶⁵/ Brasil	Cáncer de mama Metástasis en hueso y pulmones	Ac. Zoledrónico	V.IV	No refiere	F	Prótesis total bimaxilar	Mandíbula

4.2.2 Series de casos

Esta investigación incluyó 2 estudios de series de casos, para un total de 7 pacientes con distintos diagnósticos clínicos por lo cual fue indicado el uso de BF; 3 pacientes con cáncer de próstata (42.9%)⁶⁷, 2 con mieloma múltiple (28.6%) y 2 pacientes con antecedentes de cáncer de mamas (28.6%).

El tipo de BF y la vía de administración en 5 pacientes fue ácido zoledrónico por V.IV (71.4%)^{66,67} y 2 fue ácido zoledrónico por V.IV + ibandronato por VO (28.6%)⁶⁶; con un tiempo de administración de estos medicamentos que va desde los 9 meses hasta los 3 años.

Los factores predisponentes que favorecen la aparición de la ONM en 5 pacientes fue extracciones dentales (71.4%), 1 por presencia de fístula dental (14.3%) y 1 de aparición espontánea (14.3%).

De acuerdo con, el género 3 pacientes de sexo femenino presentaron ONM (42.9%) y 4 del sexo masculino (57.1%).

Por otro lado, la frecuencia de aparición según el maxilar fue de 5 pacientes con ON en mandíbula (71.4%) y 2 en maxilar (28.6%)^{66,67} (ver tabla 12)

Tabla 12: Series de casos de osteonecrosis de los maxilares asociada al uso de bifosfonatos

Autor	N° de paciente	Diagnóstico clínico	Tipo de BF	Vía de adm.	Tiempo de uso del BF	Sexo	Procedimiento dental o factor predisponente	Maxilar afectado
Santos, et al (2008) ⁶⁶ / Brasil	2	Caso 1: mieloma múltiple	Ac. Zoledrónico 4mg/mes	V.I V	9 meses	F	Extracciones dentales múltiples	Mandíbula
		Caso 2: carcinoma de mama Metástasis hepática	Ac. Zoledrónico	V.IV	No refiere	F	Fistula	Mandíbula
Franco-Pretto, et al (2022) ⁶⁷ / Colombia	5	Caso 1: cáncer de próstata	Ac. Zoledrónico 4mg/mes Ibandronato 2,5mg	V.IV V.O	3 años ambos	M	Extracción dental	Mandíbula
		Caso 2: mieloma múltiple	Ac. Zoledrónico 4mg/mes	V.IV	1 año	M	Aparición espontanea	Maxilar
		Caso 3: adenocarcinoma de próstata	Ac. Zoledrónico 4mg/mes	V.I V	1 año	M	Extracción dental	Mandíbula

		Caso 4: cáncer de mamas metastásico	Ac. Zoledrónico 4mg/mes Ibandronato 2,5mg	V.IV V.O	2 años ambos	F	Extracción dental	Maxilar
		Caso 5: cáncer de próstata metastásico	Ac. Zoledrónico 4mg/mes	V.IV	2 años	M	Extracciones dentales múltiples	Mandíbula

4.2.3 Estudios de cohorte

Se incluyeron 3 estudios de cohorte, para un total de 1283 pacientes con distintos diagnósticos clínicos, motivo por el que fue indicada el uso de BF en 1279 (99.7%); de los cuales 1128 presentaron osteoporosis (88.3%), 62 cáncer de mama (4.8%), 32 cáncer de próstata (2.5%)^{67,69}, 40 pacientes con mieloma múltiple (3.1%), 13 con cáncer de pulmón (1%), 3 con cáncer de colon (0.2%) y 1 con antecedentes de cáncer gástrico (0.1%)⁶⁷.

Se desarrolló ONM asociada al uso de los BF solo en 28 pacientes de incluidos (2.2%); de ellos, 24 pacientes fueron tratados con ácido zoledrónico V.IV (85.7%), 1 con pamidronato VI (3.6%), 2 con alendronato VO (7.1%) y 1 con risedronato por VO (3.6%). En donde el tiempo de uso de estos medicamentos va desde los 4 meses hasta 74 meses de tratamiento⁶⁸⁻⁷⁰.

Los factores predisponentes que favorecieron la aparición de ONM fueron 3 extracciones dentales (10.7%)⁶⁸⁻⁷⁰, 1 prótesis dental mal adaptada⁶⁹ (3.1%) y en 24 se desconoce la causa (85.7%)⁷⁰.

El sexo más afectado fue el femenino con 23 pacientes (82.1%) en comparación con el sexo masculino en el cual solo 5 presentaron ONM asociado al uso de BF.

Finalmente, la predominación de aparición de ONM asociada a estos medicamentos fue 27 pacientes que desarrollaron dicha afección en mandíbula (96.4%) y 1 en maxilar (3.6%)⁶⁸⁻⁷⁰ (ver tabla 13)

Tabla 13: Descripción de estudios de cohorte de osteonecrosis maxilar asociados al uso de bifosfonatos

Autor	N° de paciente	Diagnóstico clínico	Tipo de BF	Vía de adm.	Tiempo de uso del BF	Sexo	Procedimiento dental o factor predisponente	Maxilar afectado
Teuber et al (2020)^{68/ Chile}	143	44 Cáncer de mamá 40 Mieloma múltiple 26 Cáncer de próstata 16 Osteoporosis 13 Cáncer de pulmón 3 Cáncer de colón 1 Cáncer gástrico	Ac. Zoledrónico Pamidronato	V.IV V.IV	4 meses 35 meses	F95 (2) F M48	Exodoncia dental Exodoncia dental	Mandíbula
Penoni, et al (2021)^{69/ Brasil}	1122	osteoporosis	Alendronato	V.O	+ 36 meses	F F	Exodoncia dental Prótesis dental	Maxilar Mandíbula
Chauran d-Lara, et al (2018)^{70/ México}	28 / 24 tratados con BF	Cáncer de mama Cáncer de mama Cáncer de mama	Ac. Zoledrónico Ac. Zoledrónico Ac. Zoledrónico	V.IV V.IV V.IV	22 meses 66 meses 25 meses	F F F	Se desconoce Se desconoce Se desconoce	Mandíbula Mandíbula Mandíbula

		Cáncer de mama	de	Ac. Zoledrónico	V.IV	57 meses	F	Se desconoce	Mandíbula
		Cáncer de mama	de	Ac. Zoledrónico	V.IV	66 meses	F	Se desconoce	Mandíbula
		Cáncer de mama	de	Ac. Zoledrónico	V.IV	15 meses	F	Se desconoce	Mandíbula
		Cáncer de mama	de	Ac. Zoledrónico	V.IV	49 meses	F	Se desconoce	Mandíbula
		Cáncer de mama	de	Ac. Zoledrónico	V.IV	54 meses	F	Se desconoce	Mandíbula
		Cáncer urológico		Ac. Zoledrónico	V.IV	36 meses	M	Se desconoce	Mandíbula
		Cáncer de mama	de	Ac. Zoledrónico	V.IV	9 meses	F	Se desconoce	Mandíbula
		Cáncer de mama	de	Ac. Zoledrónico	V.IV	38 meses	F	Se desconoce	Mandíbula
		Cáncer de mama	de	Ac. Zoledrónico	V.IV	38 meses	F	Se desconoce	Mandíbula
		Cáncer de mama	de	Ac. Zoledrónico	V.IV	25 meses	F	Se desconoce	Mandíbula
		Cáncer urológico		Ac. Zoledrónico	V.IV	16 meses	M	Se desconoce	Mandíbula
		Cáncer		Ac.	V.IV	27	M	Se desconoce	Mandíbula

		urológico	Zoledrónico		meses			
		Cáncer de mama	Ac. Zoledrónico	V.IV	36 meses	F	Se desconoce	Mandíbula
		Cáncer urológico	Ac. Zoledrónico	V.IV	10 meses	M	Se desconoce	Mandíbula
		Cáncer de mama	Ac. Zoledrónico	V.IV	1 meses	F	Se desconoce	Mandíbula
		Cáncer de mama	Ac. Zoledrónico	V.IV	3meses	F	Se desconoce	Mandíbula
		Cáncer de mama	Ac. Zoledrónico	V.IV	21 meses	F	Se desconoce	Mandíbula
		Cáncer de mama	Ac. Zoledrónico	V.IV	74 meses	F	Se desconoce	Mandíbula
		Cáncer de mama	Ac. Zoledrónico	V.IV	1 mes	F	Se desconoce	Mandíbula
		Cáncer urológico	Ac. Zoledrónico	V.IV	20 meses	M	Se desconoce	Mandíbula
		Cáncer de mama	Risedronato	V.O	9 meses	F	Se desconoce	Mandíbula

CAPÍTULO V

DISCUSIÓN

El presente estudio tuvo como objetivo analizar la osteonecrosis de los maxilares asociada al uso de bifosfonatos basado en la revisión de 33 publicaciones realizadas en Latinoamérica entre el año 2003 hasta 2023.

Aunque aún no se conoce con exactitud la frecuencia exacta de aparición de dicha afección en la población latinoamericana, los estudios incluidos corresponden en un 72.72% a artículos realizados en Brasil, siendo uno de los países latinoamericanos más grande por lo que muestra tener la mayor evidencia científica que describe los casos de ONM asociada al uso de los BF, seguido de Argentina con un 12.12%, México y Chile ambos con 6.06%. Es importante resaltar que en los estudios consultados Venezuela no reportó evidencia científica que aporte información sobre los casos de ONM asociado a dichos medicamentos en el país.

El presente estudio identificó 1389 pacientes con distintos diagnósticos clínicos que indicaban el uso de los bifosfonatos de los cuales, el 86.6% presentaron osteoporosis, 5.4% cáncer de mama y 3.6% mieloma múltiple, siendo los principales diagnósticos para la indicación del uso de BF. Como consecuencia, luego del uso de bifosfonatos, el 4.8% del total de los pacientes desarrollaron ONM.

Del 86.6% de los pacientes que recibieron BF por diagnóstico de osteoporosis, el 99.5% fue tratado con alendronato por vía oral (VO) y solo, el 1.1% de ellos desarrollaron osteonecrosis de los maxilares, esto puede deberse a la vía de administración y potencia del fármaco administrado; ya que es un bifosfonato de segunda generación de base nitrogenada, que muestra una baja incidencia en el desarrollo de ONM.

El género femenino representó el 100% de los pacientes que desarrollaron ONM, principalmente se observó en aquellas que fueron sometidas a extracciones dentales en un 66.7%. La frecuencia de aparición de las lesiones fue de 58.3% en mandíbula y de 41.6% en maxilar logrando evidenciar un rango muy similar entre ambos maxilares.

En segundo lugar, 5.4% de los pacientes incluidos presentaban cáncer de mamas, 41.6% de ellos desarrolló ONM, este aumento considerable en la aparición de la afección puede deberse a que un 86.7% de los individuos con dicho diagnóstico fueron medicados con ácido zoledrónico V.IV, lo que hace pensar que la vía de administración y la potencia del fármaco utilizado representan un factor de alto riesgo para el desarrollo de ONM. Por otra parte, los factores predisponentes que favorecieron la aparición de la afección es desconocido en el 60% y solo en un 20% se identificó las extracciones como factor predisponente. Se puede señalar, 86.7% de frecuencia de aparición de la afección mandíbula, al comparar este resultado con el obtenido en los pacientes con osteoporosis se nota una diferencia considerable en la predilección del lugar de aparición de la ONM. Esto de nuevo puede deberse a la vía de administración y potencia del fármaco.

El 3.6% de los pacientes presentaron diagnóstico clínico de mieloma múltiple, siendo el tercer diagnostico con mayor frecuencia para el uso de bifosfonatos de los cuales, solo el 14.6% desarrollo osteonecrosis de los maxilares, siendo mayor el porcentaje que en pacientes con osteoporosis pero menor que en pacientes con cáncer de mamas esto se puede deber, que aun cuando, el 100% fue tratado por vía intravenosa (V.IV), un 87.2% fue tratado con pamidronato mostrando ser un fármaco con menor riesgo de desarrollo de la afección ya que, solo en el 2.4% de los tratados con dicho medicamentos desarrolló ONM, mientras que 12.8% tratado con ácido zoledrónico V.IV desarrollaron ONM.

Asimismo, la frecuencia de aparición fue de 57.1% en el género femenino, la disminución de este porcentaje con respecto a lo encontrado en pacientes con osteoporosis y cáncer de mamas se debe a que el mieloma múltiple no tiene predilección de aparición según género ya que es una enfermedad que se genera en las células plasmáticas monoclonales la cuales, tienen la capacidad para producir una paraproteína monoclonal en la medula ósea. Al mismo tiempo, que muestra como principal factor predisponente las extracciones dentales en 71.4% siendo similar el resultado al obtenido en pacientes con osteoporosis. Por otra parte, muestra semejanza al resultado obtenido en paciente con cáncer de mama según el sitio de predilección de aparición de la ONM donde en ambos se refleja mayor porcentaje de desarrollo de la afección en la mandíbula en un 71.4%.

Se encontró similitud y controversia del presente estudio con otras revisiones sistemáticas tal como es el caso de Lara *et al*¹² en el año 2022, quienes encontraron en su investigación que la osteoporosis era la enfermedad más frecuente reportada para la indicación de BF, representando el 94.8% de los pacientes incluidos, seguido del cáncer de mamas. Asimismo, observaron mayor frecuencia de aparición en el género femenino. Presentando similitud, en el orden de frecuencia de los diagnósticos y sexo que predominó en la presente investigación aun cuando los porcentajes no son iguales. Se puede inferir, que este resultado se debe a la similitud entre los pacientes incluidos en ambas investigaciones, reconociendo a la osteoporosis como una enfermedad esquelética sistémica degenerativa que afecta principalmente a las mujeres postmenopáusicas, no obstante, también se genera en hombres en menor frecuencia. Al igual, que el cáncer de mama caracterizado por la proliferación descontrolada de las células mamaria, siendo ambas enfermedades predominantes en mujeres.

La investigación realizada por Hess *et al*⁷¹ identificaron el diagnóstico más predominante fue la osteoporosis, con un 74.1% de los individuos medicado con alendronato V.O, mostrando similitud con los casos identificados en la presente investigación. A su vez, dichos autores reportaron tener mayor incidencia para el desarrollo de ONM en pacientes con osteoporosis, esto se puede deber a que en dicho

estudio se excluyeron los pacientes con diagnóstico de cáncer difiriendo de los resultados de la presente investigación.

Maciel *et al*⁷², exponen en su investigación haber encontrado 141 áreas con ONM asociado a los BF en un total de 128 personas con diagnósticos de osteoporosis y cáncer de mamas. Los cuales, recibieron ácido zoledrónico V.IV o alendronato VO. Mostrando un aumento considerable en los números de casos de osteonecrosis maxilar asociado al uso de bifosfonatos en comparación al actual estudio, aun cuando ambos reflejan como principales diagnósticos osteoporosis y cáncer de mamas, esto se puede deber al tiempo de uso prolongado de los BF o la frecuencia en que fue administrado en los pacientes incluidos por los autores.

En el año 2012 Varun *et al*⁷³, hallaron 2490 pacientes con cáncer de mamas, en donde la prevalencia para desarrollar ONM fue de 2.8% con mayores posibilidades de aparición en aquellos que recibieron ácido zoledrónico en conjunto con pamidronato VI, mostrando similitud con el tipo de BF utilizado en los estudios incluidos en la presente investigación, así como, la vía de administración lo que indica que estos dos fármacos son los más utilizados en tratamiento de cáncer de mamas y confirma que la vía de administración y la potencia del fármaco son uno de los principales indicativos para el desarrollo de dicha afección.

King *et al*⁷⁴, en el año 2008 encontraron en su estudio que el desarrollo de ONM se presenta en mayor frecuencia en pacientes con diagnósticos de cáncer que reciben BF por vía V.IV, específicamente, ácido zoledrónico en un 43% de los pacientes. Sin embargo, hallaron como principal fármaco por VO, para producir la afección, el alendronato. De manera similar, Hernández *et al*⁷⁵, llevaron a cabo una investigación que incluyó 491 pacientes, donde concluyen que el sexo femenino es el más afectado por el desarrollo de ONM asociado a BF, con más frecuencia en aquellos que recibieron ácido zoledrónico VI. Sin embargo, relacionan por vía oral la administración del alendronato como causa de desarrollo de dicha afección. Por los que ambas investigaciones, confirman lo encontrado en este estudio, ya que ambos reflejan al ácido zoledrónico y el alendronato como los principales BF utilizados en enfermedades óseas y ambos capaces de producir ONM.

Yao *et al*⁷⁶, en el año 2023 exponen en su revisión sistemática (RS) 9 estudios con diagnósticos de cáncer concluyendo que dichos pacientes presentaban un impacto significativo en el desarrollo de ONM asociadas a BF, cuando eran tratados vía intravenosa, confirmando lo concluido en otras investigaciones y en el actual estudio donde se reconoce la V.IV como uno de los factores de alto riesgo en el desarrollo de la afección.

En las revisiones sistemáticas realizadas por Durie *et al*⁷⁷, Escobar *et al*⁴ y Mcwoman *et al*⁷⁸, hallaron como diagnostico principal para la indicación del uso de BF el mieloma múltiple, este resultado difiere de lo encontrado en el presente estudio donde se considera al mieloma múltiple el tercer diagnóstico indicativo en el uso de BF, caracterizando en dichos estudios por el uso de ácido zoledrónico, pamidronato o combinación de ambos V.IV. Es decir que, aunque difiere en el orden de los diagnósticos del estudio el medicamento y la vía de administración usada por ellos coincide con lo encontrado en la presente investigación como uno de los factores de alto riesgo en el desarrollo de osteonecrosis de los maxilares.

En comparación, a los factores predisponentes que actúan en la aparición de la osteonecrosis de los maxilares y la frecuencia del lugar de aparición estudios como los de Dioguardi *et al*⁷⁹, hablan de 47 pacientes que desarrollaron ONM en el estudio donde el total incluido fue de 2095 que usaron BF por distintos diagnósticos clínicos; y donde el principal factor predisponente para el desarrollo de osteonecrosis de los maxilares son aquellos pacientes sometidos a tratamientos de extracciones dentales, con una prevalencia significativa en la región posterior de la mandíbula.

No obstante, en otro estudio realizado por Schwech *et al*⁸⁰ en el año 2023, en 550 pacientes con la finalidad de identificar la incidencia de ONM en individuos tratados con BF y denosumab, mostrando incidencia mayor en aquellos que fueron sometidos a extracciones dentales después del inicio del tratamiento; en los cuales se describe la utilización de un protocolo de extracción quirúrgica estandarizado de la siguiente manera: elevación de un colgajo mucoso con incisiones de liberación bilaterales, en algunos casos fue necesaria la realización de osteotomía, posterior extracción del diente y por ultimo cierre sin tensión de la cavidad alveolar, siendo

más común la aparición de dicha afección en aquellos donde fue realizada la osteotomía durante el procedimiento quirúrgico.

El presente estudio difiere en los medicamentos incluidos por ellos ya que en esta revisión solo se incluyeron aquellos pacientes que fueron tratados con BF, aun así ambos estudios antes expuestos confirman que al igual que el presente las extracciones dentales son el principal factor predisponente en los pacientes que desarrollan osteonecrosis de los maxilares, esto se puede deber a que en dicho procedimiento se genera un efecto traumático en cavidad oral que requiere una respuesta del organismo donde se produzca un aumento en la velocidad del recambio o remodelado óseo del hueso, lo que se encuentra bloqueado por el uso de estos medicamentos, es por ello importante evitar este tipo de procedimiento en estos pacientes.

Por último, estudios como el de Chamizo *et al*⁸¹, en el año 2013, identificaron la ONM con mayor frecuencia en mandíbula reflejando un porcentaje entre 65-70%. Relacionándose, con lo encontrado por Pazianas *et al*⁸², en el año 2007 en su RS que incluyó 26 casos de ONM en pacientes que recibían BF como tratamiento para la osteoporosis determinando que la mandíbula es el sitio más predisponente para el desarrollo de ONM en un 61.53%. estos resultados obtenidos reflejan similitud con la investigación realizada.

CAPÍTULO VI

CONCLUSIONES Y RECOMEDACIONES

6.1 Conclusiones

Dentro de los límites de la presente revisión de alcance se concluyó según la evidencia encontrada:

- Los BF son fármacos utilizados para tratar enfermedades óseas como la osteoporosis, el mieloma múltiple y el cáncer; aun cuando son medicamentos seguros como agentes modificadores óseos, suelen generar efectos secundarios tal como la ONM que cursa por un cuadro clínico de gran repercusión para el paciente ya que disminuye la calidad de vida de quien la desarrolla.
- Los pacientes con mayor tendencia a desarrollar ONM asociada al uso de los BF son aquellos tratados con ácido zoledrónico V.IV ya que tienen alta potencia farmacológica debido a su vía de administración; aunque el aledronato, ibandronato o risodronato VO por un tiempo prolongado también son capaces de desarrollar ONM en los pacientes. Por lo tanto, en pacientes que reciben tratamiento con BF se deben evitar toda tipos de cirugías orales o procedimientos que requieran una respuesta por parte del organismo de remodelado óseo con la finalidad de disminuir el riesgo de ONM.
- La ONM asociado al uso de BF tiene mayor porcentaje de aparición en el sexo femenino, esto se debe a la alta incidencia de uso en pacientes con osteoporosis o cáncer de mama en etapa metastasica.

- El factor predisponente que actúan con mayor frecuencia en el desarrollo de la ONM asociada a dichos medicamentos es el desconocimiento que presentan los odontólogos sobre el tema, lo que conlleva a realizar procedimientos odontológicos como las extracciones dentales que desencadenan la presencia de ONM.
- Con mayor frecuencia de aparición de ONM asociada al uso de BF en mandíbula en comparación con el maxilar superior, esto debido a que la mandíbula presenta menor irrigación en comparación con el maxilar lo que favorece al desarrollo de ON.
- En la actualidad existen otros fármacos entre ellos el denosumab capaces de generar ONM.

6.2 Recomendaciones

- Realizar una revisión exhaustiva de la literatura científica, que permita a los odontólogos y médicos conocer que otros medicamentos indicados en Latinoamérica son capaces de producir ONM.
- Desarrollar nuevos estudios que permitan establecer protocolos para la detección temprana de ONM en pacientes tratados con BF en Latinoamérica.
- Fomentar en los alumnos de la Universidad de los Andes realizar una revisión exhaustiva de la literatura que permita conocer la incidencia de ONM en niños con indicación de uso de BF y así continuar con la presente línea de investigación.
- Se recomienda que en pacientes con indicación de uso de BF se debe realizar una evaluación clínica completa antes, durante y posterior al uso de BF, incluyendo la historia médica y odontológica.
- Implementar programas de educación y formación a los odontólogos sobre los riesgos asociados al uso de BF con el fin de realizar un diagnóstico temprano y manejo multidisciplinario para prevenir los factores de riesgo en estos pacientes.

- Educar a los pacientes con indicación de uso de BF sobre los riesgos de ciertos procedimientos odontológicos en su condición, así como la importancia de una adecuada higiene bucal y la asistencia a revisiones odontológicas periódicas antes, durante y después del tratamiento.
- Investigar nuevos tratamientos para la ONM asociada al uso de BF, incluyendo opciones quirúrgicas y farmacológicas en Latinoamérica.

www.bdigital.ula.ve

Referencias

1. Marchena L, Odontóloga R, Pública S, M^a C, Ortega F, Estomatólogo M, et al. Gacetadental.com. [citado el 21 de marzo de 2022]. Disponible en: https://gacetadental.com/wpcontent/uploads/OLD/pdf/248_CIENCIA_Osteonecrosis.pdf
2. Atanes-Bonome P, Atanes-Bonome A, Ríos-Lage P, Atanes-Sandoval AD. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *Semergen* [Internet]. 2014 [citado el 20 de marzo de 2022]; 40(3):143–8. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1138359313001305>
3. Kuźnik A, Październiok-Holewa A, Jewula P, Kuźnik N. Bisphosphonates—much more than only drugs for bone diseases. *Eur J Pharmacol* [Internet]. 2020 [citado el 10 de octubre de 2022]; 866 (172773):172773. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31705903/>
4. Escobar López EA, López López J, Marques Soares MS, Chimenos Küstner E. Osteonecrosis de los maxilares asociada a bifosfonatos: revisión sistemática. *Av Odontoestomatol* [Internet]. 2007 [citado el 27 de septiembre de 2022];23(2):91–101. Disponible en: https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0213-12852007000200005
5. Vidal MA, Medina C, Torres y L. Seguridad de los bifosfonatos [Internet]. *Isccc.es*. [citado el 8 de junio de 2024]. Disponible en: <https://scielo.isccc.es/pdf/dolor/v18n1/revision2.pdf>

6. VALLE, Maikel, et al. Osteonecrosis. Una breve revisión. Revista CENIC. Ciencias Biológicas, 2010, vol. 41, no 2, p. 91-97. [citado el 26 de septiembre de 2022]. Disponible en: <https://www.redalyc.org/pdf/1812/181220595001.pdf>
7. Cordero E, Agüero I. Osteonecrosis de los Maxilares, Puesta al Día. Int J Odontostomatol [Internet]. 2022 [citado el 8 de junio de 2022];16(1):52–9. Disponible en: https://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0718-381X2022000100052
8. Khan AA, Sándor GKB, Dore E, Morrison AD, Alshali M, Amin F, et al. Bisphosphonate associated osteonecrosis of the jaw. J Rheumatol [Internet]. 2009 [citado el 27 de septiembre de 2022]; 36(3):478–90. Disponible en: <http://www.jrheum.org/content/36/3/478.abstract>
9. Anguiano JLC, Alvarado JCR, Gayosso NVL, Pancardo DCT. Osteonecrosis de los maxilares inducida por bifosfonatos (OMB): revisión de la literatura y análisis de ocho casos [Internet]. Medigraphic.com. [citado el 22 de junio de 2024]. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/cirugiabucal/cb-2018/cb182d.pdf>
10. Cardona F, Bagán JV, Sáinz E, Figuerido J, Giner F, Vidán FJ. Osteonecrosis de los maxilares por bisfosfonatos: Actualización y puesta al día. An Sist Sanit Navar [Internet]. 2009 [citado el 26 de septiembre de 2022]; 32(3):423–37. Disponible en: <https://scielo.isciii.es/pdf/asisna/v32n3/revision2.pdf>
11. Querrer R, Ferrare N, Melo N, Stefani CM, dos Reis PED, Mesquita CRM, et al. Differences between bisphosphonate-related and denosumab-related osteonecrosis of the jaws: a systematic review. Support Care Cancer [Internet]. 2021;29(6):2811–20. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33140246/>

12. Lara SM de C, Muniz FWMG, Gerônimo ABC, Santos CS dos, Barbosa Calcia TB. A systematic review assessing occurrence of medication-related osteonecrosis of the jaw following dental procedures. Braz J Oral Sci [Internet]. 2022 [citado el 20 de marzo de 2022];21: e226585. Disponible en: <https://www.scielo.br/j/bjos/a/ckhHqb6GbGm3L7yhv6fXjbp/>
13. Passeri LA, Bértolo MB, Abuabara A. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. Rev Bras Reumatol [Internet]. 2011 [citado el 16 de enero de 2024];51(4). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21779716/>
14. Takahiko Shibahara. (2019). Antiresorptive Agent-Related Osteonecrosis of the Jaw (ARONJ): A Twist of Fate in the Bone. Department of Oral and Maxilofacial Surgery, Tokyo Dental Collage, Tokyo, Japan. Exp. Med, 247, 75-86. 24 de septiembre 2022. Disponible: <file:///C:/Users/AIO-7100/Downloads/bisfosfonatos/Osteonecrosis%20de%20la%20mand%C3%ADbula%20relacionada%20con%20agentes%20anti%20resortivos%20ARONJ.pdf>
15. Ponte Fernández N, Estefania Fresco R, Aguirre Urizar JM. Bisfosfonatos y Patología Oral I: Aspectos generales y preventivos. Med Oral Patol Oral Cir Bucal [Internet]. 2006 [citado el 22 de abril de 2023]; 11(5):396–400. Disponible en: https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1698-69462006000500002
16. Vidal MA, Medina C, Torres LM, Mbe R. Seguridad de los bifosfonatos [Internet]. Isciii.es. [citado el 16 de enero de 2023]. Disponible en: <https://scielo.isciii.es/pdf/dolor/v18n1/revision2.pdf>
17. Chinchilla FD, Hernández CM. Protocolo médico odontológico a seguir en pacientes a iniciar terapia con bifosfonatos para la prevención de la osteonecrosis de los maxilares [Tesis de pregrado] Universidad de los Andes; 2019.

18. Hawkins Carranza F, Jódar Gimeno E, Martínez Díaz-Guerra G. Bases moleculares del mecanismo de acción de los bifosfonatos. Rev Esp Enferm Metab Óseas [Internet]. 2000 [citado el 13 de abril de 2023];9(5):169–71. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-reemo-70-articulo-bases-moleculares-del-mecanismo-de-10021799>
19. Capote C, Mogensen M, Cedeño A, Sanchez M. Consideraciones en el tratamiento odontológico de pacientes en terapia con bifosfonatos. Acta Odontol Venez [Internet]. 2011;49(4):1-7. Disponible en: <http://actaodontologica.com/ediciones/2011/4/pdf/art21.pdf>
20. Martínez-Ferrer MÁ, Peris P, Guañabens N. Osteonecrosis. ¿Qué hay de nuevo? Reumatol Clin [Internet]. 2007;3(2):78–84. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/s1699-258x\(07\)73606-9](http://dx.doi.org/10.1016/s1699-258x(07)73606-9)
21. Jaimes M, Chaves Netto HD de M, Olate S, Chaves M das GAM, Barbosa JR de A. Bifosfonatos y Osteonecrosis de los Maxilares: Consideraciones Sobre su Tratamiento. Int J Morphol [Internet]. 2008 [citado el 20 de abril de 2023];26(3):681–8. Disponible en: https://www.scielo.cl/scielo.php?pid=S0717-95022008000300028&script=sci_arttext&tlng=pt
22. Khosravi Shahi P, Díaz Muñoz de la Espada V. Bifosfonatos en oncología. An Med Interna [Internet]. 2005 [citado el 20 de abril de 2024];22(11):544–7. Disponible en: https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0212-71992005001100011
23. Nasi Toso M, Henríquez Gómez J, Gallegos Matamala E. Osteonecrosis de los maxilares asociada al uso de bifosfonatos. Bol Hosp Viña del Mar [Internet]. 2014 [citado el 16 de enero de 2024];111–6. Disponible en: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/lil-779201>
24. la ONJ ¿qué es, Medicamentos ORC. Osteonecrosis de la Mandíbula (ONJ) [Internet]. Brigham and Womens.org. [citado el 20 de abril de 2024].

- Disponible en:
<https://www.brighamandwomens.org/assets/BWH/surgery/oral-medicine-and-dentistry/pdfs/osteonecrosis-de-la-mand%C3%ADbula-spanish-bwh.pdf>
25. Cordero E, Aguero I. Osteonecrosis de los Maxilares, Puesta al Día. Int J Odontostomatol [Internet]. 2022 [citado el 18 de abril de 2024];16(1):52–9. Disponible en:
https://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0718
26. Joshi Otero J, Rollón Mayordomo A, Coello Suanzes J, Lledó Villar E, Lozano Rosado R, Sánchez-Moliní M, et al. Osteonecrosis de los maxilares asociada al uso de bifosfonatos: revisión de ocho casos. Rev Esp Cir Oral Maxilofac [Internet]. 2011;33(1):15–21. Disponible en:
[http://dx.doi.org/10.1016/s1130-0558\(11\)70003-x](http://dx.doi.org/10.1016/s1130-0558(11)70003-x)
27. Isciii.es. [citado el 19 de abril de 2024]. Disponible en:
https://scielo.isciii.es/pdf/maxi/v29n5/art_clinico.pdf
28. Foncea C, von Bischoffshausen K, Teuber C, Ramírez H, Goñi I, Sánchez C, et al. Osteonecrosis de los maxilares asociada a medicamentos: revisión de la literatura y propuesta para la prevención y manejo. Rev Med Chil [Internet]. 2020 [citado el 20 de abril de 2024];148(7):983–91. Disponible en:
https://www.scielo.cl/scielo.php?pid=S003498872020000700983&script=sci_arttext&tlng=pt
29. Bagan JV, Diz Dios, Gallego L, Infante-Cossio P, Jimenez Y, Junquera LM, López J, Orteaga Aranegui R, Poveda R, et al. Recomendaciones para la prevención de la osteonecrosis de los maxilares (ONM) en pacientes con cáncer tratados con bisfosfonatos intravenosos. [Internet]. 2008 [citado el 22 de abril de 2024]. 1(13)162-170 Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=3035437>

30. Llorente CC, Orosa ES, Rodríguez ER, Crucio AMÁ, Rodríguez JF. Osteonecrosis mandibular: Un problema importante poco conocido de la terapia con bifosfonatos [Internet]. Agamfec.com. [citado el 20 de abril de 2024]. Disponible en: https://www.agamfec.com/pdf/CADERNOS/VOL18/vol1/Para_saber_de_vol18_1.pdf
31. López Lastra JC, López Noriega JC, Ruiz Rodríguez R, González Reyes M. Osteonecrosis de los maxilares inducida por medicamentos: reporte de un caso y revisión de la literatura. Revista Mexicana de Cirugía Bucal y Maxilofacial [Internet]. 2023;19(1):29–40. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/cirugiabucal/cb-2023/cb231e.pd>
32. Sartori P, Rajcovich G, Taborda N, Saleme Daza MC, Nally C. Osteonecrosis del maxilar inferior por bifosfonatos. Presentación de caso. Rev Argent Radiol / Argent J Radiol [Internet]. 2015;79(1):40–6. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rard.2014.11.001>
33. Giribone J, Catagnetto P. Osteonecrosis de los maxilares inducida por bifosfonatos: lo que el odontólogo debe saber hoy: pautas y protocolos. Odontoestomatología [Internet]. 2013 [citado el 5 de noviembre de 2022]; 15(21):45–58. Disponible en: http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1688-93392013000100006
34. YAROM, Noam, et al. Medication-related osteonecrosis of the jaw: MASCC/ISOO/ASCO clinical practice guideline. Journal of Clinical Oncology, 2019, vol. 37, no 25, p. 2270-2290. [citado el 5 de mayo de 2024] Disponible en: <https://pure.au.dk/portal/en/publications/medication-related-osteonecrosis-of-the-jaw-masccisooasco-clinica>

35. Fidias A. El proyecto de investigación, introducción a la metodología científica. 6th ed. Caracas, República Bolivariana de Venezuela: Editorial EPISTEME, C.A.; 2012. 24–27 p.
36. Arksey H, O'Malley L. Estudios de alcance: hacia un marco metodológico. *Método Int J Soc Res*. 2005; 8 (1): 19–32. doi: 10.1080/1364557032000119616
37. Munn Z, Peters MDJ, Stern C, Tufanaru C, McArthur A, Aromataris E. Systematic review or scoping review? Guidance for authors when choosing between a systematic or scoping review approach. *BMC Med Res Methodol*. 2018 Nov 19;18(1:(143)).
38. Riveiro Renato, Freitas Paulo, et al. Osteonecrose dos maxilares relacionada ao uso de bisfosfonatos orais: relato de caso. Clínico C. *Revista de odontologia UNESP [Internet]*. Bvsalud.org. 2011 [citado el 24 de mayo de 2024]. Disponible en: <https://docs.bvsalud.org/biblioref/2022/08/635673/rou-40-5-264.pdf>
39. Picardo Silvana, Levy Daniel, et al. Osteonecrosis maxilar: una problemática onco-odontológica. Bvsalud.org. [citado el 24 de mayo de 2024]. Disponible en: <https://docs.bvsalud.org/biblioref/2024/02/382023/osteonecrosis-maxilar-una-problematika-onco-odontologica.pdf>
40. Dias DHS, Teixeira VP, Ribeiro RA, de Sá Barbosa J, Júnior JNR. Osteonecrose associada Ao Uso DE alendronato DE sódio: Relato De Caso. *Revista Higei@ - Revista Científica de Saúde [Internet]*. 2016 [citado el 25 de mayo de 2024];1(1). Disponible en: <https://periodicosunimes.unimesvirtual.com.br/index.php/higeia/article/view/614>
41. Rodrigues É, Melo T, Farias A, Neto J, Moreira T. Osteonecrose por medicamento em maxila – relato de caso. *Full Dent Sci [Internet]*.

- 2018;9(34):51–6. Disponible en: <https://editoraplena.com.br/wp-content/uploads/2019/08/51-56-osteonecrose-por-medicamento.pdf>
42. Santos M, Silveira K, Souza N, Costa D, Inaoka S. Extensive osteonecrosis of the maxilla caused by bisphosphonates: Report of a rare case. *J Clin Exp Dent* [Internet]. 2019 [citado el 24 de mayo de 2024];11(2):e203–7. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30805126/>
43. De Andrade, Felipe Ledo, et al. Osteonecrose mandibular induzida por uso de bisfosfonatos–relato de caso. [Internet]. 2020 [citado el 25 de mayo de 2024]; Disponible en: <https://editoraplena.com.br/wp-content/uploads/2021/11/49-54-Osteonecrose-mandibular.pdf>
44. Figueiredo MA, Medeiros FB, Ortega KL. Osteonecrosis of the jaw in a patient under treatment of osteoporosis with oral bisphosphonate. *Autops Case Rep* [Internet]. 2021 [citado el 24 de mayo de 2024];11. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4322/acr.2020.186>
45. Da Silva, Maria Santos, et al. Osteonecrose Induzida por Bifosfonato em Mandíbula: Relato de Caso. *ARCHIVES OF HEALTH INVESTIGATION*, 2022, vol. 11, no 1, p. 23-28. [Internet]. [citado el 24 de mayo de 2024]. Disponible en: https://www.researchgate.net/profile/Maria-Santos-Da-Silva/publication/358414911_Caso_Clinico/links/620168e4ef6c17407637fa72/Caso-Clinico.pdf
46. Benítez, Patricia L., et al. Osteonecrosis de los maxilares asociada a drogas antirresortivas en pacientes osteoporóticos: presentación de un caso clínico. *Rev. Fundac. Juan Jose Carraro* [Internet]. 2022, p. 26-31. [citado el 26 de mayo de 2024]. Disponible en: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/biblio-1437486>
47. De Almeida, Amanda Bandeira; Guillen, et al. Controle da saúde bucal em pacientes em uso de bifosfonatos: relato de caso. *Revista Ciências e*

Odontologia, 2024, vol. 8, no 1, p. 65-70. [Internet]. [citado el 24 de mayo de 2024]. Disponible en: <https://revistas.icesp.br/index.php/RCO/article/view/4158>

48. Zanata A, Felin GC, De Bona MC, Sawazaki R, De Conto F. Osteonecrose mandibular associada ao uso de bisfosfonato de sódio em paciente com mieloma múltiplo. Rev Port Estomatol Med Dent Cir Maxilofac [Internet]. 2014;55(2):115–20. Disponible en: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1646289014000284>

49. Souza Bruna, Scorsao Jamile, et al. Osteonecrose mandibular sem extração dentária prévia em paciente idoso: relato de caso. De urgência A e. A do P em S. Ciências da saúde [Internet]. Com.br. [citado el 24 de mayo de 2024]. Disponible en: https://hsvp.com.br/painel/admin/upload/publicacoes/89_revista_medica_hsyp_39.pdf

50. Da Silva Costa, Isabella Cristina, et al. Relação do uso dos bifosfonatos com a osteonecrose dos maxilares: relato de caso. Scientific-Clinical Odontology, 2019. [Internet]. [citado el 24 de mayo de 2024]. Disponible en: https://mail.crope.org.br/site/adm_syscomm/publicacao/foto/147.pdf#page=65

51. Barros CEC, De Oliveira H do C, Godói MFC de L, Artuzi FE. Osteonecrose mandibular induzida por bisfosfonato: relato de caso em paciente com mieloma múltiplo. Revista Odontológica do Hospital de Aeronáutica de Canoas [Internet]. 2019 [citado el 25 de mayo de 2024];1(001):26–32. Disponible en: <https://revistaeletronica.fab.mil.br/index.php/rohaco/article/view/52>

52. Osborne, Patrick Rocha, et al. Maxillary osteonecrosis induced by antiresorptive medication (bisphosphonate) in a patient with multiple myeloma-Case report. Research, Society and Development, 2020, vol. 9, no 11, p. e1179119415-e1179119415. [Internet]. [citado el 24 de mayo de 2024].

Disponibile en: https://www.researchgate.net/publication/345767145_Maxillary_osteonecrosis_induced_by_antiresorptive_medication_bisphosphonate_in_a_patient_with_multiple_myeloma-Case_report Osteonecrose Maxilar Induzida por medicamento anti-reabsortivo Bisfosfonato

53. Leite AF, Figueiredo PT, Melo NS, Acevedo AC, Cavalcanti MGP, Paula LM, et al. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws. Report of a case and literature review. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod [Internet]. 2006 [citado el 24 de mayo de 2024];102(1):14–21. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16831667/>
54. Caldas RJ, Pontes JR de M, Antunes HS. Osteonecrose dos Maxilares Induzida por Bisfosfonatos: Relato de Caso Clínico. Rev Bras Cancerol [Internet]. 2009 [citado el 25 de mayo de 2024];55(2):151–5. Disponible en: <https://rbc.inca.gov.br/index.php/revista/article/view/1645>
55. Fernández LRG, Arellano FAM, Velázquez SSN. Osteonecrosis mandibular asociada a bifosfonatos. Presentación de caso clínico. Rev Odont Mex. 2013;17(1):47-50. [Internet]. [citado el 24 de mayo de 2024]. Disponible en: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/lil-714549>
56. Duarte LFM, Alonso K, Basso EC, Dib LL. Surgical treatment of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws with the use of buccal fat pad: Case report. Braz Dent J [Internet]. 2015 [citado el 8 de mayo de 2024];26(3):317–20. Disponible en: <https://www.scielo.br/j/bdj/a/bHNX385NBqvbyXK4QCdK8Qm/?lang=en>
57. Pinto Júnior, Aécio Abner Campos, et al. Osteonecrose dos Maxilares Associada ao uso de Bisfosfonatos / Osteonecrosis of the Jaws Associated with the use of Bisphosphonates. Bvsalud.org. [citado el 24 de mayo de 2024]. Disponible en: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/reso.urce/pt/biblio-1282005>

58. Da Silva, K. T.; De Oliveira, et al. Mandibular Osteonecrosis Induced by bisphosphonates in a carrier of chronic kidney disease. *Int. J. Med. Surg. Sci.*,4(1):1119-1125, 2017. Internet]. [citado el 24 de mayo de 2024]. Disponible en: <https://revistas.uautonoma.cl/index.php/ijmss/article/view/115/111>
59. Sánchez López JD, et al. Absceso cervical como forma de presentación excepcional de osteonecrosis mandibular avanzada inducida por bisfosfonatos. A propósito de un caso y revisión de la literatura. *Reumatol Clin.* 2017. . Internet]. [citado el 24 de mayo de 2024]. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.reuma.2018.03.002>
60. Martínez LG, Benítez PL, Rodríguez Genta SA, Picardo SN, Rey EA. Osteonecrosis asociada a pacientes con consumo de antirresortivos bajo tratamiento oncológico [Internet]. 2019; Vol. (2): 36-40 *Bvsalud.org*. [citado el 26 de mayo de 2024]. Disponible en: <https://docs.bvsalud.org/biblioref/2021/06/1248381/articulo04.pdf>
61. Souza Junior, Freitas Erasmo, et al. Necrose Mandibular Associada ao uso de bifosfonato: relato de caso. (2020) [Internet]. [citado el 24 de mayo de 2024]. Disponible en: <https://periodicos.ufrn.br/rcp/article/view/19671/12852>
62. Fahd, Larissa Bernardo. Osteonecrose dos maxilares associada ao uso de bifosfonatos: relato de caso clínico. [Internet]. 2020 [citado el 25 de mayo de 2024]; Disponible en: <http://repositorio.undb.edu.br/jspui/bitstream/areas/277/1/LARISSA%20BERNARDO%20FAHD.pdf>
63. Martínez LG, Benítez PL, Rodríguez Genta SA, Picardo SN, Rey EA. Osteonecrosis asociada a pacientes con consumo de antirresortivos bajo tratamiento oncológico [Internet]. *Bvsalud.org*. [citado el 26 de mayo de 2024]. Disponible en: <https://docs.bvsalud.org/biblioref/2021/06/1248381/articulo04.pdf>

64. Melián Rivas A, Rojas J. Tratamiento conservador de osteonecrosis maxilar asociada a medicamentos refractaria mediante el uso de protocolo PENTO: reporte de un caso. *Odontoestomatología* [Internet]. 2021 [citado el 24 de mayo de 2024];38(38). Disponible en: http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?pid=S1688-93392021000201406&script=sci_arttext&tlng=en
65. Pereira FT, Holanda LAL de, Medeiros NM de, Tavares C de L, Silva EDO e., Vidal AK de L. Osteonecrose mandibular e o uso de bisfosfonato em paciente oncológico: relato de caso. *Res Soc Dev* [Internet]. 2022 [citado el 25 de mayo de 2024];11(13):e402111335621. Disponible en: <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/35621>
66. Santos PSS, Gambirazi LM, Felix VB, Magalhães MHCG. Osteonecrose maxilar em pacientes portadores de doenças neoplásicas sob uso de bisfosfonatos. *Rev Bras Hematol Hemoter* [Internet]. 2008 [citado el 26 de mayo de 2024];30(6):501–4. Disponible en: <https://www.scielo.br/j/rbh/h/a/Ldp8nXnsHJDCLxHDrxyvvcv/>
67. Franco-Preto E, Pacheco M, Moreno A, Messa O, Gnecco J. Bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws: clinical, imaging, and histopathology findings. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* [Internet]. 2014;118(4):408–17. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.oooo.2014.04.017>
68. Teuber L. C, Foncea R. C, Rojas C. F, Bischhoffshausen P. K von, Goñi E. I, Vargas D. Á, et al. Prevalencia de osteonecrosis de los maxilares asociada a medicamentos en pacientes tratados con bifosfonatos intravenosos: análisis epidemiológico en Centro del Cáncer - Red de Salud UC-CHRISTUS. *Rev Otorrinolaringol Cir Cabeza Cuello* [Internet]. 2020 [citado el 28 de mayo de 2024];80(4):469–76. Disponible en: https://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0718-48162020000400469

69. Penoni DC, Canellas JVS, Silami MANC, Sader F, Pimentel GS Neto, Leão ATT. Osteonecrosis of the jaws in patients under osteoporosis treatment: a nine-year experience report. Arch Endocrinol Metab [Internet]. 2023;67(4). Disponible en: [https://www.scielo.br/j/aem/a/z5x3zkznBsH33fBftnZzt5h/?format=pdf&lang=en#:~:text=There%20were%20an%20estimated%206%2C742,patient%20\(0.06%25\)%20developed%20MRONJ](https://www.scielo.br/j/aem/a/z5x3zkznBsH33fBftnZzt5h/?format=pdf&lang=en#:~:text=There%20were%20an%20estimated%206%2C742,patient%20(0.06%25)%20developed%20MRONJ).
70. Chaurand-Lara J, Pacheco-Ruiz L, Trejo-Campos JL, Facio-Umaña JA, Mora-Pérez J. Incidencia de osteonecrosis de los maxilares por el uso de inhibidores de osteoclastos en pacientes con metástasis óseas: estudio de cohorte retrospectivo. [Internet]. 2019 [citado el 26 de mayo de 2024]; 87 (4):396–401. Disponible en: https://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2444-054X2019000400396
71. Hess LM, Jeter JM, Benham-Hutchins M, Alberts DS. Factors associated with osteonecrosis of the jaw among bisphosphonate users. Am J Med [Internet]. 2008 [citado el 14 de junio de 2024];121(6):475-483.e3. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjmed.2008.01.047>
72. Maciel AP, Quispe RA, Martins LJO, Caldas RJ, Santos PS da S. Clinical profile of individuals with bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: an integrative review. Sao Paulo Med J [Internet]. 2020;138(4):326–35. Disponible en: <https://www.scielo.br/j/spmj/a/pnVHLZZsnbvMggnb7C4PMvR/>
73. Varun BR, Sivakumar TT, Nair B, Joseph A. Bisphosphonate induced osteonecrosis of jaw in breast cancer patients: A systematic review. J Oral Maxillofac Pathol [Internet]. 2012 [citado el 1 de julio de 2024];16(2):210. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4103/0973-029x.98893>

74. King AE, Umland EM. Osteonecrosis of the jaw in patients receiving intravenous or oral bisphosphonates. *Pharmacotherapy* [Internet]. 2008 [citado el 14 de junio de 2024];28(5):667–77. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18447663/>
75. Hernández Viguera S, Jané-Salas E, Pérez Tomas R, López-López J. Osteonecrosis de maxilares asociada al uso de bifosfonatos: Revisión de 491 casos. *Av Odontoestomatol* [Internet]. 2012 [citado el 25 de junio de 2024];28(4):199–209. Disponible en: https://scielo.isciii.es/scielo.php?pid=S021312852012000400005&script=sci_arttext&tlng=p
76. Yao S, Ding X, Rong G, Zhou J, Zhang B. Association between malignant diseases and medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ): A systematic review and meta-analysis. *J Craniofac Surg* [Internet]. 2023 [citado el 27 de junio de 2024];34(2):669–73. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36184756/>
77. Durie, B. G., et al. Osteonecrosis of the jaw and bisphosphonates. *N Engl J Med*, 2005, vol. 353, no 1, p. 99-102. Disponible en: <file:///C:/Users/usuario/Downloads/nejm200507073530120.pdf>
78. McGowan K, McGowan T, Ivanovski S. Risk factors for medication-related osteonecrosis of the jaws: A systematic review. *Oral Dis* [Internet]. 2018 [citado el 28 de junio de 2024]; 24(4):527–36. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28656643/>
79. Dioguardi M, Di Cosola M, Copelli C, Cantore S, Quarta C, Nitsch G, et al. Oral bisphosphonate-induced osteonecrosis complications in patients undergoing tooth extraction: a systematic review and literature updates. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* [Internet]. 2023 [citado el 14 de junio de 2024];27(13). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37458653/>

80. Schwech N, Nilsson J, Gabre P. Incidence and risk factors for medication-related osteonecrosis after tooth extraction in cancer patients—A systematic review. *Clin Exp Dent Res* [Internet]. 2023 [citado el 27 de junio de 2024];9(1):55–65. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/cre2.698>
81. Chamizo Carmona E, Gallego Flores A, Loza Santamaría E, Herrero Olea A, Rosario Lozano MP. Revisión sistemática de la literatura sobre la osteonecrosis maxilar con el uso de bifosfonatos en pacientes con osteoporosis. *Reumatol Clin* [Internet]. 2013;9(3):172–7. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.reuma.2012.05.005>
82. Pazianas M, Miller P, Blumentals WA, Bernal M, Kothawala P. A review of the literature on osteonecrosis of the jaw in patients with osteoporosis treated with oral bisphosphonates: Prevalence, risk factors, and clinical characteristics. *Clin Ther* [Internet]. 2007 [citado el 14 de junio de 2024];29(8):1548–58. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17919538/>