



**UNIVERSIDAD
DE SALAMANCA**

CAMPUS DE EXCELENCIA INTERNACIONAL

UNIVERSIDAD DE SALAMANCA

FACULTAD DE MEDICINA

GRADO DE ODONTOLOGÍA

**BIFOSFONATOS EN
CIRUGÍA BUCAL**

TRABAJO DE FIN DE GRADO

TUTOR: JUAN ANTONIO SANTOS MARINO

AUTORA: ALICIA YE ZHOU

JUNIO 2022

ÍNDICE DE CONTENIDOS

RESUMEN	9
ABSTRACT	13
1. INTRODUCCIÓN	17
1.1 Los bifosfonatos	19
1.2 Uso de los bifosfonatos en patologías con afectación del metabolismo óseo	20
1.3 Mecanismos de acción de los bifosfonatos	21
1.4 Vías de administración de los bifosfonatos	22
1.5 Efectos secundarios de los bifosfonatos	23
1.5.1 Efectos adversos en el aparato digestivo	24
1.5.2 Efectos adversos en cirugía bucal: la ONM	25
1.5.2.1 Mecanismos de inducción de ONM	26
1.5.2.2 Diagnóstico de ONM	27
1.5.2.3 Factores de riesgo de ONM inducida por bifosfonatos	31
1.5.2.4 Tratamiento de ONM	33
1.6 Bifosfonatos en cirugía bucal: extracción dental	34
1.7 Bifosfonatos en cirugía bucal: implantes	34
1.8 Nuevas tendencias del uso de bifosfonatos	36
2. JUSTIFICACIÓN	39
3. OBJETIVOS	43
4. ESTRATEGIAS DE BÚSQUEDA Y SELECCIÓN DE ESTUDIOS	47
5. SÍNTESIS Y ANÁLISIS DE RESULTADOS	51
5.1 Características de los artículos seleccionados	53
5.2 Riesgo de ONM según los diferentes factores de riesgo	63
5.2.1 Según la medicación. Medidas para evitar/disminuir el riesgo	63
5.2.2 Según el estado del paciente	70
5.2.3 Según las características del tratamiento quirúrgico	70
5.3 Manejo del paciente según su nivel de riesgo	70
5.4 Protocolo para prevención de la ONM asociada a BF	73
5.5 Protocolos en el tratamiento de ONM	75
5.5.1 Estrategias de tratamiento de ONM	76
5.5.1.1 Terapia conservadora	76

5.5.1.2 Intervención quirúrgica	77
5.5.1.3 Otras alternativas	78
5.5.2 Protocolo para manejo de la osteonecrosis de los maxilares asociados a BF	79
5.6 Recubrimiento superficial de bifosfonato en implantes	81
6. DISCUSIÓN	83
7. CONCLUSIONES	91
8. BIBLIOGRAFÍA	95

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1: Similitud entre las estructuras químicas de pirofosfato y bifosfonato	19
Tabla 1: Estadios de ONM inducida por BF propuesta por AAOMS	29
Tabla 2: Características radiológicas según el estadio de ONM inducida por BF	31
Tabla 3: Cuatro tipos de recubrimientos de implantes más usados	37
Figura 2: Diagrama de flujo del proceso de búsqueda	53
Tabla 4: Características de los diferentes artículos encontrados y usados	61
Tabla 5: Riesgo de ONM según los valores de CTX	65
Tabla 6: Protocolo propuesto por la AAOMS según el tipo de BF	69
Tabla 7: Manejo del paciente en cirugía oral según el nivel de riesgo del paciente	72
Figura 3: Algoritmo de actuación en pacientes medicados con bifosfonatos	75
Figura 4: Algoritmo de actuación en pacientes con ONM	81

RESUMEN

Introducción: Los bifosfonatos son fármacos utilizados en el tratamiento y manejo de enfermedades esqueléticas y procesos oncológicos. Pueden producir efectos adversos como la ONM que puede ser más prevalente tras procedimientos quirúrgicos dentales; hay que realizar un buen diagnóstico para posteriormente, clasificarlo en 4 estadios y poder realizar el tratamiento más exitoso. El objetivo de este estudio es auxiliar al odontólogo en la toma de decisiones cuando un paciente medicado con bifosfonatos sea candidato de intervención oral.

Material y métodos: Se ha llevado a cabo una revisión de corte bibliográfico para encontrar artículos relacionados con el tema de estudio. Finalmente fueron seleccionados 32 artículos.

Resultados: A partir del análisis de los artículos seleccionados se han desarrollado varios protocolos que permitan guiar al odontólogo, entre los cuales se encuentran el protocolo según el tipo de BF (oral o intravenoso), el protocolo de actuación en pacientes medicados con agentes antirresortivos antes y durante esta terapia y el protocolo de tratamiento de la ONM según el estadio en el que se encuentre.

Conclusiones: Nuestra toma de decisión se verá influenciada por las características que presente la medicación del paciente, por lo que es importante que conozcamos muy bien esta patología para saber prevenir y diagnosticar.

PALABRAS CLAVE: *oral bisphosphonates, osteonecrosis of the jaw, treatment, prevention, bifosfonatos tratamiento, cirugía bucal.*

ABSTRACT

Introduction: Bisphosphonates are a kind of drugs which are used in the treatment and management of skeletal diseases and oncological procedure. They can produce adverse effects such as BRONJ, that may be more prevalent after dental surgery; a good diagnosis must be made, in order to classify it into 4 stages and later made the most successful treatment. The purpose of this study is help the dentist in his decisions when a patient medicated with bisphosphonates is a candidate for oral intervention.

Methods: A bibliographic review has been carried out to find articles related to the subject of study. Finally, 32 articles were selected.

Results: After the analysis of the selected articles, several protocols have been developed to guide the dentist: protocol according to type of BP (oral or intravenous therapy), protocol of action in patients medicated with antiresorptive agents before and during this therapy and the BRONJ treatment protocol according to the stage in which it is found.

Conclusions: Our decision-making will be influenced by the characteristics of the patient's medication, so it is important that we know this pathology very well in order to know how to prevent and diagnose it.

KEY WORDS: *oral bisphosphonates, osteonecrosis of the jaw, treatment, prevention, bifosfonatos tratamiento, cirugía bucal.*

1. INTRODUCCIÓN

1.1 Los bifosfonatos

Los difosfonatos, bifosfonatos o bisfosfonatos (BF) fueron sintetizados químicamente por primera vez en Alemania durante la década de los 60¹. Constituyen un grupo de medicamentos análogos sintéticos del pirofosfato inorgánico que regulan el metabolismo óseo del calcio y del fósforo². Su estructura química es relativamente simple, formado por dos moléculas de fosfato unidas a un átomo de carbono al que se le pueden unir dos cadenas que determinarán las características propias y exclusivas de cada tipo de bifosfonato (figura 1): la cadena R1 determina la afinidad del bifosfonato por la matriz mineral y la cadena R2 determina la potencia del bifosfonato en diferentes grados de magnitud, y por lo tanto su eficacia como inhibidor de la resorción³.

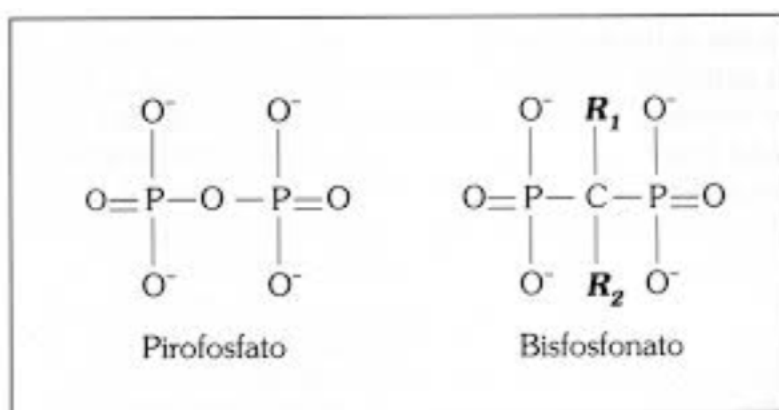


Figura 1: Similitud entre las estructuras químicas de pirofosfato y bifosfonato

Fuente: Protocolo de actuación para la prevención de osteonecrosis por Bifosfonatos³

Estos fármacos son ampliamente utilizados en el tratamiento y manejo de enfermedades esqueléticas (osteoporosis, hipercalcemia maligna, osteogénesis imperfecta y enfermedad de Paget) y de distintos procesos oncológicos (mieloma múltiple) y en metástasis óseas de tumores sólidos como cánceres de mama, próstata y pulmón⁴⁻⁷.

Existen diferentes bifosfonatos, algunos se administran por vía oral y otros por vía intravenosa⁸. Los BF intraorales son utilizados principalmente para el tratamiento de

la osteoporosis y la osteopenia mientras que el uso de los BF intravenosos es para tratar frecuentemente enfermedades oncológicas esqueléticas malignas⁶.

También existen diferentes variedades en términos de frecuencia de dosis: el ácido alendrónico, un bifosfonato oral administrado una vez a la semana, se considera de primera línea y se utiliza con mayor frecuencia⁸, que, junto con el ácido zolédronico son los dos tipos más usados⁹.

Los bifosfonatos han mostrado un incremento en la calidad de vida de los pacientes, aunque no induzcan un aumento en la supervivencia. A pesar de ello, presentan un grave efecto secundario en nuestro territorio de trabajo: pueden inducir la osteonecrosis maxilar (ONM) después de la cirugía oral⁴.

1.2 Uso de los bifosfonatos en patologías con afectación del metabolismo óseo

Como se ha mencionado anteriormente, los bifosfonatos se utilizan frecuentemente para modular el ciclo de remodelación ósea en trastornos óseos benignos como la osteoporosis, la osteogénesis imperfecta y la enfermedad de Paget o para prevenir y controlar la actividad ósea de determinadas neoplasias malignas, como el mieloma múltiple y metástasis óseas del cáncer de próstata, cáncer de mama, entre otros¹⁰.

Según el diagnóstico primario prevalente, el riesgo de padecer osteonecrosis de los maxilares inducida por el tratamiento de los bifosfonatos es variable; por lo que el porcentaje de riesgo de mayor a menor probabilidad en relación con la patología que causa la terapia de bifosfonatos es de: osteoporosis 43.5%, cáncer de mama 29.5% y cáncer de próstata 14.5%⁹.

La osteoporosis es una enfermedad ósea sistémica con baja densidad mineral de hueso y microarquitectura ósea deficiente que se caracteriza por la fragilidad esquelética, lo que provoca un mayor riesgo de fractura con o sin traumatismo. Muchas de estas fracturas son potencialmente prevenibles con tratamientos farmacológicos apropiados, rentables y clínicamente efectivos, como los

bifosfonatos. Según la Guía de Osteoporosis más reciente, los bifosfonatos orales son uno de los agentes terapéuticos más utilizados en pacientes con osteoporosis^{8,11}.

Los bifosfonatos reducen el riesgo de fracturas entre un 33% y un 54% según la fragilidad de la zona de fractura⁸.

1.3 Mecanismos de acción de los bifosfonatos

Los bifosfonatos se distribuyen rápidamente por la circulación y se dirigen a las superficies minerales óseas de hidroxiapatita *in vivo* en sitios de remodelación ósea activa, gracias a su alta afinidad por los iones calcio⁵.

Los mecanismos de acción de los bifosfonatos son múltiples, entre los cuales destacan los siguientes^{1,5,7,12,13}:

- Inducción de la apoptosis de los osteoclastos.
- Disminución de la reabsorción ósea por inhibición de la acción osteoclástica: los bifosfonatos reducen la resorción ósea al inhibir la actividad de los osteoclastos maduros.
- Inhibición de la osteoclastogénesis: se inhibe la formación y el reclutamiento de nuevos osteoclastos mediante la supresión de células multinucleadas de los osteoclastos durante el proceso de diferenciación de los mismos.
- Acción antiangiogénica: los bifosfonatos inhiben la función de las células endoteliales y los osteoclastos (células angiogénicas), como consecuencia de su inhibición se produce el efecto antiangiogénico.
- Alteración del remodelado fisiológico óseo, produciendo menor desmineralización del tejido óseo (beneficio clínico para pacientes que padecen osteoporosis, entre otras patologías).

Además, estudios recientes han demostrado otro mecanismo de acción:

- Mejora de la diferenciación y la actividad de los osteoblastos: por ejemplo, el alendronato y el clodronato estimulan su diferenciación, proliferación y formación/mineralización ósea⁵. Además, inducen a los osteoblastos para secretar

un inhibidor de la resorción ósea, por ejemplo la osteoprotegerina que participa inhibiendo los osteoclastos¹⁴.

Los BF se pueden dividir en dos grandes grupos según sus diferentes mecanismos de acción: bifosfonatos no amino y amino^{1,5,7,10,13,15}.

- No aminobifosfonatos: incluidos en los bifosfonatos de primera generación (no nitrogenados), como clodronato, tiludronato y etidronato, inhiben la resorción ósea induciendo la apoptosis de los osteoclastos mediante la formación de metabolitos intracelulares citotóxicos (el diclorometileno trifosfato que es un análogo no hidrolizable del ATP) en los mismos. Pueden ser administrados de forma oral o intravenosa y son menos potentes que los bifosfonatos nitrogenados.
- Aminobifosfonatos: incluidos en los BF de segunda y tercera generación (con nitrógeno), como pamidronato, alendronato, risedronato, ibandronato, minodronato, neridronato o zoledronato (ácido zoledrónico), ofrecen una mayor potencia mediante la adición de una base primaria amino nitrogenada (-NH₂). Estos actúan inhibiendo la farnesil difosfato (FPP) sintasa (una enzima clave en la vía del mevalonato que es clave para la función de los osteoclastos participando en la estructuración del citoesqueleto del mismo) en la vía de la HMG-CoA reductasa. Pueden ser administrados de forma oral o intravenosa y son los que se relacionan comúnmente con la osteonecrosis maxilar.

1.4 Vías de administración de los bifosfonatos

Los bifosfonatos se pueden administrar mediante dos métodos: por vía oral o parenteral¹⁰.

Los bifosfonatos orales tienen una tasa de absorción baja con una vida media corta que puede durar entre 30 y 120 minutos. Presentan una probabilidad de depositarse en el hueso de un 40 a 60%. La mayoría de los pacientes en tratamiento con bifosfonatos orales toman ácido alendrónico^{1,10}.

Los bifosfonatos de uso intravenoso son absorbidos rápidamente al tejido óseo con un porcentaje treinta veces mayor que los de vía oral¹⁴. Además, tienen una alta biodisponibilidad pudiendo tardar más de 10 años en metabolizarse, y en consecuencia eliminarse por el riñón (aproximadamente un 50% de los bifosfonatos son eliminados a través de la vía renal). La mayoría de los pacientes en tratamiento con bifosfonatos intravenosos reciben ácido zoledrónico¹⁰.

Los BF que tienen de menor a mayor afinidad de unión a la hidroxiapatita del hueso para evitar su disolución son: ácido zoledrónico > alendronato > ibandronato > risedronato > etidronato¹⁰.

1.5 Efectos secundarios de los bifosfonatos

Aunque, los BF aumentan en gran medida la calidad de vida de los pacientes⁶, pueden producir ciertos efectos adversos comunes (úlceras esofágicas, fractura atípica de fémur, fibrilación auricular, osteonecrosis de los maxilares...) ^{8,10}. Los BF intravenosos son los más potentes y tienen mayor predisposición de efectos secundarios como nefrotoxicidad, ONM, hipocalcemia y pirexia¹.

Estos efectos adversos se pueden agrupar en¹⁶:

- A corto plazo:
 - Relacionados con los BF orales:
 - Trastornos gastrointestinales: son muy habituales, se hablará con detalle en el subapartado 1.5.1.
 - Aumento del riesgo de cáncer esofágico: no se administrarán en pacientes con patologías del esófago conocidas, como el esófago de Barrett.
 - Dolor óseo, articular o muscular.
 - Trastornos inflamatorios oculares: uveítis, conjuntivitis.
 - Relacionados con los BF intravenosos:
 - Reacción aguda ante la primera dosis: artralgias, mialgias, fiebre. Son muy habituales y pueden durar entre 24 y 72 horas.

- Hipocalcemia.
- Dolor óseo, articular o muscular.
- Trastornos inflamatorios oculares: uveítis, conjuntivitis.
- A largo plazo:
 - Osteonecrosis de los maxilares: se comentará detalladamente en el punto 1.5.2.
 - Fibrilación auricular.
 - Supresión del recambio óseo produciendo una mayor fragilidad ósea y menor capacidad para reparar microfracturas en los huesos.
 - Fractura femoral atípica.

1.5.1 Efectos adversos en el aparato digestivo

Los efectos secundarios gastrointestinales más comunes aparecen en el intestino, entre las cuales se incluyen náuseas, vómitos, pirosis, dolor epigástrico, esofagitis, úlcera gástrica, dispepsia y hemorragias gastrointestinales; éstos pueden ser agravados en aquellos pacientes de alto riesgo con patologías gastrointestinales preexistentes (reflujo gastroesofágico, úlcera péptica, etc.)¹¹.

Estos efectos adversos del aparato digestivo son los más comunes por el uso de bifosfonatos orales. Para contrarrestarlos, los pacientes que toman bifosfonatos orales deben permanecer erguidos y no ingerir alimentos durante media hora después de la ingestión. Debido a estas instrucciones para la toma del tratamiento oral y los efectos secundarios que aparecen, se ha sugerido otras alternativas de bifosfonatos, por ejemplo, el ácido zoledrónico intravenoso anual, pueden promover la adherencia a largo plazo⁸.

La adherencia se define como el cumplimiento del tratamiento, es decir tomar la medicación de acuerdo con la dosificación pautado por el prescriptor. Por lo que el éxito del tratamiento con bifosfonatos dependerá de que los pacientes inicien, ejecuten (tomen correctamente) y persistan (continúen) la medicación⁸. Ésta adherencia suele ser baja en las enfermedades crónicas asintomáticas, además los

efectos secundarios gastrointestinales contribuyen a una baja adherencia a la terapia de BF representando el 40% de todas las interrupciones¹¹.

1.5.2 Efectos adversos en cirugía bucal: la ONM

La osteonecrosis de los maxilares asociada a bifosfonatos es un efecto secundario muy conocido que aparece en aquellos pacientes que están tratados con BF⁷. Se puede dar de manera espontánea¹ o con mayor frecuencia, al ser sometidos a procedimientos odontológicos (el 60% de los casos están precedidos de un procedimiento quirúrgico dental)¹⁴.

La forma de presentación más habitual de la ONM es de forma progresiva, tanto clínica como radiográficamente. La posibilidad de desarrollar una ONM es mayor en pacientes en riesgo como los oncológicos que han sido sometidos previamente a tratamiento con radioterapia. Pese a su presentación inusual en forma de absceso, la aparición del mismo constituye un dato relevante en la sospecha clínica de ONM, precisando de un tratamiento individualizado en función de los hallazgos clínicos y radiográficos del paciente⁴.

De esta manera, se define que la osteonecrosis maxilar relacionada con los bifosfonatos es la destrucción progresiva del tejido óseo a causa de la administración de estos medicamentos con una exposición del área ósea de la región maxilofacial por más de 6-8 semanas en ausencia de radioterapia^{9,10,14,17}. Se ha observado que los BF tienen mayor afinidad de unión al hueso alveolar (siendo más común la afección de la mandíbula que el maxilar en una proporción de 2:1), y por consiguiente, incrementando la toxicidad de los tejidos blandos circundantes¹⁴, como la encía, mucosa, etc.

1.5.2.1 Mecanismos de inducción de ONM

Existen tres teorías sobre los mecanismos por los cuales los BF inducen osteonecrosis en la región maxilofacial^{12,14,18,19}:

- Primera teoría: las microfracturas ocurridas en los maxilares no pueden ser reparadas debido a la inhibición de la resorción ósea osteoclástica por parte de estos medicamentos. Ya que estas zonas están más predispuestas al estrés repetitivo transmitido al periodonto por las fuerzas de masticación, por ende, requieren de mayor recambio óseo, lo que las hace frágiles y vulnerables al efecto antiosteoclástico de los BF.
- Segunda teoría: estos fármacos son inhibidores importantes de la generación de vasos sanguíneos debido a que la administración por vía endovenosa de los BF inhiben el factor de crecimiento del endotelio vascular que se encarga de la vasculogénesis y angiogénesis, lo que predispone al tejido a una posible isquemia. Si asociamos lo anterior con la irrigación terminal del maxilar inferior y su alta vascularización, convierten a esta zona en una región propicia para sufrir osteonecrosis y, en casos excepcionales, fracturas patológicas.
- Tercera teoría: la acumulación de bifosfonatos en el hueso de la región maxilofacial, resulta nocivo para los epitelios adyacentes (los bifosfonatos inhiben la migración y proliferación de células epiteliales), disminuye el suplemento sanguíneo (conlleva a isquemia, necrosis e infección, pudiendo causar necrosis ósea) y afecta el proceso de regeneración tisular que pueda ocurrir a causa de múltiples factores etiológicos (procedimiento dental invasivo, prótesis dental mal ajustada o cualquier otro trauma dental). Al verse comprometido el proceso de cicatrización conlleva que el tejido óseo afectado esté más expuesto a posibles infecciones (la gran diversidad de microbiota oral constituye un ambiente ideal para la proliferación bacteriana) y que desencadene en una osteomielitis.

Por tanto, la ONM es una alteración a nivel óseo en la que se produce hipoxia, hipovascularidad e hipocelularidad, y por consiguiente, la muerte de los tejidos propios de los maxilares¹⁸.

1.5.2.2 Diagnóstico de ONM

La Asociación Americana de Cirujanos Orales y Maxilofaciales (AAOMS) ha declarado que un paciente diagnosticado de ONM debe haber cumplido los siguientes requisitos: debe haber sido tratado con antirresortivos o antiangiogénicos orales o intravenosos, sin antecedentes de radioterapia a nivel cervicofacial o enfermedad metastásica en los maxilares, presentar una lesión ulcerada en la mucosa intraoral o fistula extraoral y con exposición ósea del maxilar o de la mandíbula de más de ocho semanas de evolución¹.

La ONM puede estar asociada o no con los siguientes signos y síntomas: alta morbilidad, dolor localizado, eritema, inflamación ósea y/o gingival, movilidad dentaria, halitosis, parestesia e incluso anestesia, secuestro óseo (exposición de hueso) y fistula intraoral o extraoral con supuración activa, absceso dentoalveolar^{9,10,13}. Según la exposición, necrosis del hueso, lesiones osteolíticas, las características de los síntomas y presencia de infección¹⁴, se puede clasificar la osteonecrosis de los maxilares inducida por bifosfonatos en varios estadios según el crecimiento de dichas variables^{1,14} (tabla 12):

- En riesgo: Sin presencia de ningún signo ni síntoma.
- Estadio 0: Ausencia de hueso expuesto/necrótico con pequeñas lesiones osteolíticas. Existen síntomas inexplicables (dolor, inflamación). Cambios radiológicos (esclerosis).
- Estadio 1: Exposición de hueso necrótico hasta un solo cuadrante, sin osteólisis mas allá del alveolo. Asintomático. Sin evidencia clínica de infección.
- Estadio 2: Exposición de hueso necrótico en dos o más cuadrantes, sin evidencia de osteólisis más allá del alveolo. Dolor. Signos de infección.
- Estadio 3: Exposición de hueso necrótico más allá del alveolo con fractura patológica y presencia de fistulas subcutáneas. Dolor. Signos de infección.

ESTADIO	CARACTERÍSTICAS
En riesgo	No hay hueso necrótico aparente. Pacientes asintomáticos que han sido tratados con bifosfonatos intravenosos (IV) o terapia antirresortiva o antiangiogénica oral
0	<p data-bbox="331 363 566 874">Sin evidencia clínica de hueso necrótico, con presencia de síntomas no específicos o con algunos hallazgos clínicos y radiográficos</p> <p data-bbox="584 363 2067 644">Síntomas</p> <ul data-bbox="584 424 2067 644" style="list-style-type: none"> - Odontalgia no explicada por una causa odontogénica - Dolor en la mandíbula, que puede irradiarse a la región de la articulación temporomandibular - Dolor en los senos, que puede estar asociado con inflamación y engrosamiento de la pared del seno maxilar - Función neurosensorial alterada <p data-bbox="584 660 2067 884">Hallazgos Clínicos</p> <ul data-bbox="584 724 2067 884" style="list-style-type: none"> - Aflojamiento de los dientes no explicado por enfermedad periodontal crónica - Fístula periapical o periodontal que no está asociada con necrosis pulpar (caries, trauma o restauraciones) <p data-bbox="584 900 2067 1230">Hallazgos Radiográficos</p> <ul data-bbox="584 963 2067 1230" style="list-style-type: none"> - Pérdida o reabsorción ósea alveolar no atribuible a enfermedad periodontal crónica - Cambios en el hueso trabecular de densidad patrón y sin formación de hueso nuevo en las tomas de extracción - Regiones de osteosclerosis con hueso alveolar o hueso basilar circundante - Espesamiento u oscurecimiento del ligamento periodontal (engrosamiento de la lámina dura, esclerosis y disminución del espacio del ligamento periodontal)

ESTADIO	CARACTERÍSTICAS
	Estos hallazgos no específicos, que caracterizan a esta variante no expuesta de ONM de BF, pueden ocurrir en pacientes con antecedentes de enfermedad en estadio 1, 2 o 3 que han cicatrizado y no tienen evidencia clínica de hueso expuesto
1	Hueso expuesto y necrótico o fistula en pacientes que son asintomáticos y no tienen evidencia de infección. Estos pacientes también pueden presentar los hallazgos radiográficos mencionados para la etapa 0, localizados en la región del hueso alveolar
2	Hueso expuesto y necrótico o fistula, con evidencia de infección. Estos pacientes son típicamente sintomáticos y pueden presentar los hallazgos radiográficos mencionados para la etapa 0, en la región del hueso alveolar
3	<p>Hueso expuesto y Signos</p> <p>necrótico o - Hueso necrótico expuesto se extiende más allá de la región del hueso alveolar</p> <p>fistulas, con - Fractura patológica</p> <p>evidencia de - Fístula extraoral</p> <p>infección y dolor - Comunicación nasal oral o antral oral</p> <p>y por lo menos 1 - Osteólisis amplia que se extiende hasta el borde inferior de la mandíbula o suelo sinusal (seno maxilar)</p> <p>de los signos</p>

Tabla 1: Estadios de ONM inducida por BF propuesta por AAOMS

Fuente: Revisión sistemática de tratamiento de osteonecrosis maxilar por bifosfonatos (ONMBPs)²

El diagnóstico de ONM es principalmente clínico, pero la ayuda radiológica proporciona una información adicional que permite establecer el diagnóstico definitivo y la etapa de la enfermedad, aunque en las primeras etapas no se observan hallazgos radiográficos¹. La tomografía computarizada de haz cónico es la herramienta de mayor efectividad para el diagnóstico debido a su desempeño diagnóstico de parámetros cualitativos y cuantitativos y por su precisión en la dimensión, precisión y relación con las estructuras anatómicas¹⁴. Las características radiográficas típicas de la osteonecrosis producida por bifosfonatos son: alteración trabecular, esclerosis (radiopacidad), osteolisis (radiolucidez), formación de sequestros, erosión del hueso cortical y hueso nuevo perióstico¹. También, se puede apreciar un ensanchamiento del ligamento periodontal¹⁴.

En la siguiente tabla (tabla 2¹⁴) se puede observar las características radiológicas según la fase en la que se encuentre la patología, en este caso, los estadios son del 1 al 4 que corresponden con las fases 0 al 3 de la tabla 1.

ESTADIO	MANIFESTACIONES CLÍNICAS	HALLAZGOS RADIOLÓGICOS	PRUEBA UTILIZADA
I	Sin manifestaciones	Ensanchamiento de hueso alveolar y focos de esclerosis cortical que se extiende desde la basal mandibular	Periapical / CBCT
II	Malestar, hueso expuesto en mandíbula posterior y zona lingual	Engrosamiento de hueso cortical	CBCT
III	Dolor, hueso expuesto en región de la zona alveolar	Imágenes mixtas de esclerosis ósea y hueso necrótico en área de la zona alveolar y base mandibular y presencia de sequestro óseo	Panorámica / CBCT

ESTADIO	MANIFESTACIONES CLÍNICAS	HALLAZGOS RADIOLÓGICOS	PRUEBA UTILIZADA
IV	Hueso expuesto en región de la zona alveolar, drenaje purulento, parestesia y presencia de fístula	Imágenes mixtas de esclerosis ósea y hueso necrótico en área de la zona alveolar y base de la mandíbula, presencia de secuestro óseo, invasión canal de la mandíbula y presencia de fractura patológica	Panorámica / CBCT

Tabla 2: Características radiológicas según el estadio de ONM inducida por BF

Fuente: Osteonecrosis de los maxilares en pacientes tratados con bifosfonatos: una revisión de la literatura¹⁴

Hay que realizar un diagnóstico diferencial con: osteomielitis, metástasis de tumores primarios en huesos, osteorradionecrosis y enfermedad inflamatoria inespecífica como osteítis alveolar, sinusitis, gingivitis y periodontitis, caries, patología periapical, odontalgia, neuralgias atípicas, lesiones fibro-óseas y linfadenopatías^{1,14}.

1.5.2.3 Factores de riesgo de ONM inducida por bifosfonatos

El riesgo de la evolución de la osteonecrosis de los maxilares depende de una serie de factores^{1,6,7,9,10,13,14,16,20}:

- Relacionados con el tratamiento/fármaco: vía de administración (oral o intravenosa; presentando éste último mayor predisposición a producir ONM debido a que son más potentes que los BF orales), potencia del bifosfonato, dosis acumulada (la acumulación prolongada aumenta la probabilidad de toxicidad), duración de la terapia (más dosis y más prolongado sea el tratamiento, más tóxico será para el paciente ya que cada año aumenta un 57% el riesgo para desarrollar ONM).

- Relacionados con la enfermedad: pacientes con patología oncológica (mieloma múltiple, cáncer de mama, cáncer de próstata) o no oncológica (osteoporosis y enfermedad de Paget); siendo los primeros con mayor riesgo de padecer ONM.
- Factores sistémicos: diagnóstico de cáncer, diagnóstico concomitante de osteopenia/osteoporosis; consumo de otros medicamentos como la terapia con corticosteroides (los esteroides intervienen en la regulación del metabolismo óseo); tabaquismo (provoca retraso en la cicatrización y favorece cambios en la mucosa oral, además la nicotina provoca vasoconstricción e isquemia en el hueso) y consumo de alcohol; enfermedades sistémicas como la diabetes, anemia, hipertensión arterial, malnutrición, dislipidemia, obesidad, enfermedades del tejido conjuntivo, coagulopatías, inmunodeficiencias (VIH), hipotiroidismo, lupus eritematoso sistémico, terapia con estrógenos y artrosis; quimioterapia, radioterapia; higiene oral deficiente.
- Factores de riesgo locales: los factores de riesgo dentales que aumentan el riesgo de osteonecrosis relacionada con los bifosfonatos son la cirugía periodontal que implique daño óseo, la cirugía periapical, la colocación de implantes, las extracciones dentales, el mal estado/ajuste de las prótesis dentales que producen úlceras por presión, el traumatismo mecánico crónico del hueso de la mandíbula que es favorecida por la anatomía local (en la mandíbula: torus lingual; en el maxilar: torus palatino) o enfermedades orales concomitantes (enfermedades periodontales, caries y abscesos).
- Factores demográficos: edad avanzada (69 años \pm 10 años), los casos de ONM tienen correlaciones demográficas también para la raza caucásica.
- Factores genéticos: gen del citocromo P450-2C5 o polimorfismos en la farnesil difosfato sintasa incrementan el riesgo de ONM en pacientes tratados con BF intravenosos.

Con todo lo anterior, podemos concluir que las características más relevantes en los pacientes para desarrollar ONM son: vía de administración intravenosa, duración de tratamiento superior a 3 años, aumento de edad, sexo femenino (por factor hormonal), paciente en tratamiento con corticoides sistémicos y una intervención

quirúrgica del ámbito dental (especialmente en zonas posteriores de la mandíbula)¹⁴. En relación a este último factor, la forma en la que se manifiesta más frecuentemente es debido a la falta de cicatrización después de una exodoncia o bien de una exposición ósea con inflamación e infección asociadas a cirugía oral²¹.

1.5.2.4 Tratamiento de ONM

Según la AAOMS, el tratamiento en pacientes que toman medicamentos antirresortivos o antiangiogénicos necesita un enfoque multidisciplinario. En primer lugar, es necesario informar a los pacientes de las posibles complicaciones que pueden aparecer, el cuidado dental, aplicaciones tópicas de flúor, ajuste de prótesis dentales, cirugía dentoalveolar y enjuagues de clorhexidina¹.

La AAOMS indica que los tratamientos conservador y/o quirúrgico son exitosos a la hora de tratar esta patología, sin embargo, la experiencia con ONM sugiere que el desbridamiento quirúrgico (legrado superficial o profundo, secuestrectomía y plastia de tejidos blandos) puede detener la progresión de la enfermedad. Otros autores proponen la terapia con láser, uso de ozono, y medidas locales (aplicación de células madre, plasma rico en plaquetas, provisión de un ambiente alcalino y administración de la hormona paratiroidea)¹.

El objetivo de los clínicos es identificar los factores que contribuyen al desarrollo de la ONM para poder evaluar el riesgo, establecer medidas preventivas adecuadas y tener una gestión más clara de la patología para su correcta intervención cuando ya esté en manifiesto. Por lo tanto, es importante establecer la relación de dosis y tipo de medicación, el modo de administración y otros factores como las condiciones fisiopatológicas, la edad, sexo y la relación con procedimientos quirúrgicos en áreas afectadas. Hoy en día, hay discrepancias en cuanto a la estadificación de la entidad y su tratamiento, como consecuencia, es importante identificar las diferencias en cuanto a evolución clínica en relación con el tratamiento empleado, estableciendo un

protocolo de abordaje más eficiente y con ello mejorar la calidad de vida de estos pacientes¹.

1.6 Bifosfonatos en cirugía bucal: extracción dental

La extracción dental es uno de los factores de riesgo dentales que presenta mayor probabilidad de padecer ONM²², sobre todo en aquellos pacientes que toman bifosfonatos intravenosos y en pacientes osteoporóticos^{6,20}.

En estos pacientes tratados con bifosfonatos orales e intravenosos que necesitan extracción dental, se puede minimizar el riesgo de ONM con tratamiento antibiótico. Además, las técnicas de cierre de los tejidos blandos proporcionan potencialmente una mayor reducción del riesgo de osteonecrosis; sin embargo, no son suficientes y por lo tanto se necesitan más estudios para poder establecer las características principales de un régimen antibiótico perioperatorio confiable en estos pacientes que necesitan procedimientos quirúrgicos dentoalveolares como extracciones dentales²⁰.

Después de realizar una extracción dental en pacientes medicados con BF, se puede colocar el PRF (fibrina rica en plaquetas), de manera preventiva, como relleno alveolar para mejorar la cicatrización, evitando una cicatrización retardada y futuros complicaciones como la exposición ósea¹⁷.

1.7 Bifosfonatos en cirugía bucal: implantes

Una parte de los pacientes tratados con bifosfonatos pueden presentar edentulismo parcial o total, por lo que tienen la necesidad de rehabilitarse la boca tanto funcional como estéticamente mediante el uso, por ejemplo, de implantes dentales⁶. Por lo general, la ONM de bifosfonatos se presenta también en pacientes de mayor edad, por lo que hay que valorar muy bien si estos pacientes presentan las condiciones óptimas para realizar la rehabilitación, ya que muchos autores describen que el tratamiento con bifosfonatos es una contraindicación para la terapia con implantes⁷.

La osteonecrosis asociada a los implantes dentales afecta preferentemente a los sectores posteriores de los maxilares superior e inferior y, en general, es una complicación tardía relacionada con la operación. El riesgo de desarrollar osteonecrosis es mayor y más acelerado cuando la implantación se ha realizado después del inicio o durante la terapia con bifosfonatos¹⁰.

El aumento del riesgo de desarrollar osteonecrosis en implantes ya integrados en pacientes que toman bifosfonatos podría explicarse por la menor respuesta a la remodelación ósea considerando que el tejido óseo alrededor de un implante dental osteointegrado está sujeto a remodelación continua que va a ser dificultada por la capacidad antirresortiva de los bifosfonatos; y también puede ser por una causa local producido por el trauma quirúrgico durante la cirugía que estimula la acumulación postoperatoria del fármaco donde los implantes en aquellos pacientes que mantienen la terapia con bifosfonatos después de la cirugía¹⁰.

Se identifican tres patrones característicos de destrucción ósea por la lesión de osteonecrosis alrededor del implante: “tipo congelado” (necrosis ósea abundante alrededor del implante y hueso alveolar adyacente donde las áreas de necrosis son más evidentes que los componentes inflamatorios de los tejidos blandos), “osteolítico” (osteólisis extensa alrededor de un implante con o sin formación de sequestro, con un aumento de tejido inflamatorio blando y partículas óseas necróticas o viables residuales similares a la osteomielitis convencional) y “tipo en bloque” (sequestro en bloque con el implante que se mantiene una cantidad considerable de contacto implante-hueso)¹⁰.

El diagnóstico de la causa del fallo de un implante por periimplantitis u osteonecrosis es dudoso porque presentan manifestaciones clínicas similares; sin embargo, si el patrón de destrucción ósea es de tipo “sequestro en bloque” permite un diagnóstico certero de la causa del fallo, debido a que es una característica patognomónica del ONM¹⁰.

Los pacientes oncológicos que están en tratamiento con bifosfonatos intravenosos, presentan una mayor dificultad de realizar sus actividades cotidianas debido a la quimioterapia y sus efectos secundarios; en nuestro ámbito de trabajo nos influye el

mal mantenimiento de la higiene bucal que en estos pacientes medicados puede precipitar el desarrollo de ONM cuando son sometidos a cirugía oral¹⁰.

1.8 Nuevas tendencias del uso de bifosfonatos

Las enfermedades óseas sistémicas, como la osteoporosis, afectan la fisiología ósea y la osteointegración. Como ya sabemos, los bifosfonatos se usan comúnmente para tratar la osteoporosis y su uso sistémico prolongado puede causar osteonecrosis de los maxilares, sin embargo, su aplicación tópica (implantes dentales liberadores de BF) ha tenido un efecto positivo sobre la salud periodontal y la formación de hueso (mejora la diferenciación osteogénica de las células madre mesenquimales (MSC))^{7,15}.

Aunque la administración sistémica de bifosfonatos evitaba la destrucción del hueso alveolar asociada con la enfermedad periodontal, tenía un riesgo potencial de producir ONM, y por tanto se han valorado otros métodos, como la aplicación tópica de la solución de bifosfonato que permitía: reducir la resorción del hueso alveolar (hay autores que han observado que el uso de este método minimizaba la resorción ósea después de la cirugía de colgajo mucoperiosteal y el progreso de la resorción ósea alveolar en la periimplantitis) y aumentar la formación de hueso nuevo en los defectos del hueso alveolar y potenciar las capacidades regenerativas de los biomateriales, favoreciendo la sustitución de partículas y aumentando la densidad ósea⁵.

Debido a su acción anti-reabsorción, los bifosfonatos se han añadido en la superficie de los implantes dentales de titanio, cuyo recubrimiento tiene un efecto positivo sobre la formación de hueso nuevo alrededor de los implantes dentales (osteointegración)¹⁵ y la cicatrización de heridas óseas ya que muestran un aumento en la fijación mecánica en el hueso humano en comparación con los implantes sin recubrimiento. Estos recubrimientos se aplican con éxito como sistemas de administración local de fármacos, demostrando un mayor contacto entre el hueso y el implante, y una mineralización ósea periimplantaria en el modelo animal. Hay que

tener en cuenta que estos recubrimientos ejercen efectos biológicos dentro de un período de tiempo limitado, siempre y cuando que el fármaco permanezca adherido a la superficie²³.

Los bifosfonatos más utilizados para estos recubrimientos son el alendronato, el pamidronato, el ibandronato y el zoledronato que se usan en combinación con otros elementos (tabla 3) con el objetivo de buscar la mejora de la osteointegración y fijación de los implantes dentales¹⁵. Sin embargo, son necesarios más estudios para confirmar el éxito de estos bifosfonatos en el uso local en implantología.

BIFOSFONATO	COMBINACIONES	RESULTADOS
Alendronato	Hidroxiapatita, colágeno 1, condroitín sulfato, fosfato cálcico; tratamiento térmico y óxido de titanio	Importante formación de hueso nuevo
Pamidronato	Fibrinógeno y tratamiento térmico	Mejor osteointegración
Ibandronato		Disminución de pérdida de hueso marginal
Zoledronato	Fibrinógeno y fosfato de calcio	Aumento de formación ósea Mayor torque de extracción sin efecto de implante óseo

Tabla 3: Cuatro tipos de recubrimientos de implantes más usados

Fuente: Bisphosphonate releasing dental implant surface coatings and osseointegration: A systematic review¹⁵

2. JUSTIFICACIÓN

El número de pacientes que toman bifosfonatos debido a enfermedades esqueléticas (osteoporosis, hipercalcemia maligna, osteogénesis imperfecta y enfermedad de Paget), enfermedades oncológicas (mieloma múltiple) y metástasis óseas de tumores sólidos como cánceres de mama, próstata y pulmón está en creciente aumento¹⁵, y la demanda de estos pacientes de tratamientos quirúrgicos orales en la consulta dental también está en crecimiento⁶ debido al aumento de la edad media de vida y mejora de calidad de vida; por lo que la valoración de poder realizar estos tratamientos en estos pacientes medicados es importante para el clínico.

Es importante seguir un protocolo para tomar una decisión final, para ello hay que tener en cuenta la historia médica del paciente (enfermedad inicial, el tipo de medicación, la dosis del fármaco, la duración del tratamiento, sus enfermedades concomitantes, antecedentes de necrosis, etc), así como el tipo de tratamiento que se le vaya a realizar (extracción simple, extracción compleja, cirugía implantológica, elevación de seno, etc.).

Se realiza esta revisión de la literatura reciente debido a la gran importancia de la actualización del tema y del conocimiento de las repercusiones que condiciona los pacientes que toman estos fármacos en nuestra consulta.

En conclusión, debido a las graves complicaciones que se pueden producir en cirugía bucal en estos pacientes sometidos en tratamiento de bifosfonatos y al ser esta técnica habitual hoy en día y de creciente demanda por parte de los pacientes, consideramos justificada dicha revisión.

3. OBJETIVOS

Los objetivos principales del trabajo son los siguientes:

1. Realizar una revisión de la literatura para conocer la importancia y relevancia de los bifosfonatos, las precauciones y las consecuencias en cirugía oral que se pueden dar en estos pacientes medicados.
2. Profundizar los conocimientos respecto a la ONM y su relación en nuestro ámbito de trabajo.
3. Conocer el manejo clínico del paciente que toma BF y seguir un protocolo para prevenir la ONM en una cirugía bucal, según las condiciones individuales y médicas de cada paciente.
4. Establecer un protocolo para el tratamiento de la ONM.

A los anteriores objetivos podemos añadir un objetivo secundario:

5. Nombrar y conocer la nueva tendencia del uso de bifosfonatos por vía tópica (implantes que liberan bifosfonatos) debido a su gran interés en la actualidad.

4. ESTRATEGIAS DE BÚSQUEDA Y SELECCIÓN DE ESTUDIOS

Se ha llevado a cabo una revisión clásica de corte bibliográfico de artículos relacionadas con los bifosfonatos.

El estudio se ha centrado en la influencia de la toma de bifosfonatos en cirugía bucal, especialmente en extracciones dentales y en implantes con sus respectivos riesgos que presentan y la toma de decisión clínica necesaria dependiendo del tipo de bifosfonatos que tome el paciente.

La búsqueda de las publicaciones y de los artículos se ha llevado a cabo en diferentes bases de datos científicas virtuales, entre ellas, Pubmed, Scielo, Google Académico. Además, también se buscó artículos en revistas físicas.

Para la búsqueda se utilizaron las siguientes palabras clave: "*oral bisphosphonates*", "*osteonecrosis of the jaw*", "*treatment*", "*prevention*", "*bifosfonatos tratamiento*", "*cirugía bucal*". La búsqueda se realizó con términos libres y en diferentes combinaciones con los operadores booleanos "AND" y "OR".

Se han tenido en cuenta los siguientes criterios de inclusión:

- Fecha de publicación: artículos de los últimos 5 años.
- Selección de idiomas: español e inglés.
- Presentación de texto: texto completo.
- Tipo de artículos: Revisión sistemática y revisiones de la literatura con reportes de casos clínicos, así como meta-análisis.

Criterios de exclusión:

- Artículos que no cumplan los criterios de inclusión anteriormente mencionados.
- Artículos no relacionados con el tema a investigar.
- Artículos duplicados.

Finalmente fueron seleccionados 32 artículos de acuerdo con los criterios de inclusión y exclusión, anteriormente mencionados.

5. SÍNTESIS Y ANÁLISIS DE RESULTADOS

5.1 Características de los artículos seleccionados

En la figura 2 se muestra el diagrama de flujo del proceso de búsqueda:

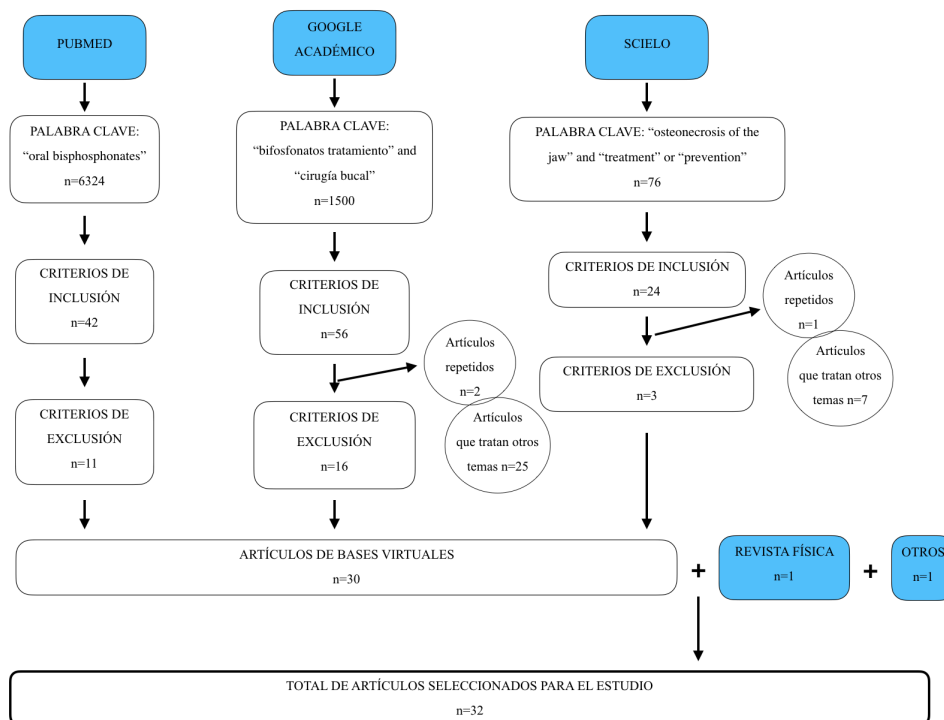


Figura 2: Diagrama de flujo del proceso de búsqueda

De los 32 artículos seleccionados, 2 son meta-análisis y 30 son revisiones sistemáticas de la literatura, 3 de ellos adjuntan también casos clínicos.

En la siguiente tabla (tabla 4) se puede observar todos los artículos analizados, que se encuentran ordenados según el año de publicación de más reciente a más antiguo, lugar de publicación, con sus respectivos autores, título, el tipo de estudio y un pequeño resumen de lo que trata el artículo en sí:

Año	Lugar	Autores	Título	Estudio	Conclusión
2022	UASLP	Augusto B, Motoche B	Revisión Sistemática Sobre El Tratamiento Quirúrgico Vs Conservador De La Osteonecrosis De Los Maxilares Por Bifosfonatos En Los Primeros Estadios De La Enfermedad	Revisión sistemática	El tratamiento quirúrgico, junto con el plasma rico en factores de crecimiento mejora el pronóstico, presenta mayores ventajas que el tratamiento solamente conservador
2022	UPAGU	Arévalo Farroñán A, Alcántara Gutiérrez WC	Osteonecrosis de los Maxilares Inducida por el Tratamiento con Bifosfonatos	Revisión sistemática de la literatura	La prevalencia de ONM se presentó entre el 1 al 3.69% de los pacientes tratados, siendo más prevalente en la mandíbula y en mujeres
2022	Med Oral Cir Bucal	Romero-Ruiz MM, Romero-Serrano M, Serrano-González A, Serrera-Figallo MA, Gutiérrez-Pérez JL, Torres-Lagares D	Propuesta de protocolo preventivo para la osteonecrosis maxilar relacionada con fármacos	Revisión sistemática	La aplicación de los protocolos de actuación requiere de un equipo interdisciplinario que pueda manejar los distintos tratamientos y aplicar las medidas

2021	Tercera Época	Sagastizábal MA, Pérez Olivero JM, Doglia AC, Nauda MN	Osteonecrosis de los maxilares asociada a medicamentos: Importancia del trabajo multidisciplinario médico-odontológico para su prevención	Revisión sistemática	Los pacientes sometidos a tratamiento con BF deberán llevar a cabo previo, durante y posterior al mismo, un examen oral minucioso que disminuya los factores de riesgo, diagnostique oportunamente y atenúe las complicaciones de la osteonecrosis en huesos maxilares
2021	J Oral Sci	Cabras M, Gambino A, Broccoletti R, Sciascia S, Arduino PG	Lack of evidence in reducing risk of MRONJ after teeth extractions with systemic antibiotics	Revisión sistemática	La administración de antibióticos sistémicos para disminuir el riesgo de osteonecrosis para la extracción de dientes necesita más estudios para establecer su validez
2021	UNIBE	Baldera Rodríguez LP, Baldera Rodríguez AP	Osteonecrosis de los maxilares asociada a medicamentos antirresortivos y antiangiogénicos: mejores prácticas para la prevención, diagnóstico y tratamiento: revisión sistemática	Revisión sistemática	La osteonecrosis de los maxilares no es un efecto colateral exclusivo y relacionado únicamente con los bifosfonatos, también está asociado con otros medicamentos como los antiangiogénicos

2021	R e v Otorrin olaringo l C i r Cabeza Cuello	Ramírez SH, Rojas CF, Teuber LC, Foncea RC, Goñi EI, Vargas DA	Tratamiento de la osteonecrosis de los maxilares asociada a medicamentos: Enfoque médico-quirúrgico de estadios II y III	Revisión sistemática	En este grupo de pacientes es fundamental, una evaluación previa al inicio de terapias antirresortivas, y un seguimiento clínico para evitar una evolución a estadios avanzados de ONM
2021	Actual Med	González Muñoz M, Rodríguez-Archilla A	Efectividad de los distintos tratamientos de la osteonecrosis de los maxilares asociada a fármacos	Revisión sistemática	El tratamiento quirúrgico asociado o no a otras opciones terapéuticas es el que mejor resultado clínico presenta. La efectividad del tratamiento está muy condicionada por el estadio clínico de la enfermedad
2020	R e v Otorrin olaringo l C i r Cabeza Cuello	Teuber LC, Foncea R C , R o j a s C F , Bischhoffshausen PK, Goñi EI, Vargas DA 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	Revisión sistemática	Un riguroso examen clínico e imagenológico favorece conseguir una baja prevalencia de ONM

2020	REFO	Avendaño ME, Zeni SN	Osteonecrosis de los maxilares asociada a la medicación: estado del arte	Revisión sistemática	La ONM se considera una condición irreversible, y por lo tanto los esfuerzos deben estar dirigidos a su prevención, tanto antes como después del inicio de la terapia antirresortiva
2020	UAN	Vargas Arias AM	Efectos adversos del tratamiento farmacológico con Antirresortivos en cirugía oral vs enfermedad periodontal: Revisión sistemática de la literatura	Revisión sistemática	El género más afectado es el femenino en comparación del masculino ya que las mujeres son más propensas a padecer enfermedades óseas como la osteoporosis y patologías como el cáncer de seno
2020	Front Endocrinol	Dömötör ZR, Vörhendi N, Hanák L, Hegyi P, Kiss S, Csiki E et al.	Oral Treatment With Bisphosphonates of Osteoporosis Does Not Increase the Risk of Severe Gastrointestinal Side Effects: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials	Meta-análisis	Los bisfosfonatos (BP) son el tratamiento de primera línea para la osteoporosis y pueden producir efectos adversos, especialmente en aquellos que presenten factores de riesgo
2020	BMJ Open	Paskins Z, Crawford-Manning F, Cottrell E, Corp N, Wright J, Jinks C et al.	Acceptability of bisphosphonates among patients, clinicians and managers: a systematic review and framework synthesis	Revisión sistemática	Los profesionales sanitarios deben informar a los pacientes sobre el tratamiento con bisfosfonatos para aumentar la adherencia y evitar el abandono de la terapia

2020	Rev med Chile	Fonca C, von Bischhoffshausen 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	Revisión sistemática	La manera más efectiva de prevenir la ONM es la evaluación odontológica exhaustiva, clínica e imagenológica, antes de iniciar la terapia
2020	Reumat ol Clin	Sánchez López JD, Cariati P, Rodríguez I, Carriel Araya S	Cervical abscess as an exceptional presentation of advanced bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: Case report and review of the literature	Revisión sistemática + caso clínico	La forma de presentación en forma de absceso es un dato relevante en sospecha clínica de ONM, que requiere un tratamiento personalizado
2020	US	Santo de los Santos M	Protocolo de actuación para la prevención de osteonecrosis por Bifosfonatos	Revisión sistemática	El trabajo interdisciplinario odontólogo/especialista será crucial para la minimización de los riesgos y para mejorar la calidad de vida del paciente en tratamiento con bifosfonatos
2020	B M C O r a l Health	Wehner C, Lettner S, Moritz A, Andrukhov O, Rausch-Fan X	Effect of bisphosphonate treatment of titanium surfaces on alkaline phosphatase activity in osteoblasts: a systematic review and meta-analysis	M e t a - análisis	El recubrimiento de bifosfonato de las superficies de los implantes beneficia la osteointegración pero se requieren más estudios

2020	Reumatol Clin	Sánchez López JD, Cariati P, Perez de Perveval Tara MA	Bilateral pathologic mandibular fracture in maxillary osteonecrosis induced by bisphosphonates	Revisión de la literatura + Caso clínico	Entre los factores predisponentes para la aparición de ONM se encuentran los factores individuales del paciente, combinados con las características del bifosfonato utilizado, la administración intravenosa y la administración prolongada, así como su alta potencia
2020	UNAB	Roco Bazález J, Pinto Galleguillos A, Dethlefs Canto J	Resección Ósea Guiada por Fluorescencia en Pacientes con Osteonecrosis Mandibular Asociada a Medicamentos: Scoping Review	Revisión sistemática	La terapia quirúrgica convencional presenta el inconveniente de la determinación inexacta de los bordes quirúrgicos de la resección, por lo que hoy en día se usa la resección ósea guiada por fluorescencia
2019	UCSUR	Arévalo Ramírez G	Osteonecrosis de los maxilares en pacientes tratados con bifosfonatos: una revisión de la literatura	Revisión sistemática	La toxicidad de los BF depende de los radicales nitrogenados, la vía de administración, el tiempo de tratamiento y los factores de riesgo, siendo los tratamientos dentales invasivos los más frecuentes
2019	Rev Cubana Endocrinol	Díaz Socorro C	Osteonecrosis de maxilares relacionada con los bisfosfonatos: consideraciones prácticas	Revisión de la literatura	Los bifosfonatos inhiben la migración y proliferación de células epiteliales, disminuyendo proceso de cicatrización (depende del remodelado); aumentan el riesgo de infección bacteriana

2019	M e d O r a l P a t o l Oral Cir Bucal	Granate-Marques A, Polis-Yanes C, Seminario-Amez M, Jané-Salas E, López- López J	Medication-related osteonecrosis of the jaw associated with implant and regenerative treatments: Systematic review	Revisión sistemática	El riesgo de desarrollar una osteonecrosis asociada a la regeneración/colocación de implantes es mayor en zonas posteriores de la mandíbula, si la duración del tratamiento con BF es superior a 3 años, y si el paciente está en tratamiento con corticoides sistémicos
2019	A c t a Bioclíni ca	Valero N, Calderón M	Fibrina rica en plaquetas (PRF) como biomaterial y su aplicación en cirugía bucal. Revisión de literatura	Revisión sistemática	Actualmente el PRF puede ser utilizado como un tratamiento alternativo y preventivo de complicaciones como la osteonecrosis inducida por bifosfonatos, entre otros
2018	J Oral Maxillo fac Res	G e l a z i u s R, P o s k e v i c i u s L, Sakavicius D, Grimuta V, Juodzbaly G	Dental Implant Placement in Patients on Bisphosphonate Therapy: a Systematic Review	Revisión sistemática	La colocación de implantes en pacientes tratados con BF orales podría considerarse más segura que los tratados intravenosamente
2018	R e v M e x C i r B u c a l Maxilof ac	Cadena Anguiano JL, Romero Alvarado JC, Lara Gayosso NV, Tapia Pancardo DC	Osteonecrosis de los maxilares inducida por bifosfonatos (OMB): revisión de la literatura y análisis de ocho casos	Revisión sistemática + caso clínico	Es importante seguir los protocolos de prevención en pacientes medicados con BF en cuanto a suspensión del medicamento o. Cualquier acto quirúrgico (extracciones, implantes)

2017	RCOE	Puche MS	Revisión sistemática de tratamiento de osteonecrosis maxilar por bifosfonatos (ONMBPs)	Revisión sistemática	La terapéutica a emplear en los pacientes con ONM de BF va a depender del estado en el que se encuentre, existiendo 4 estadios según la AAOMS
2017	Med Oral Patol Oral Cir Bucal	Lozano-Carrascal N, Salomó-Coll O, Hernández-Alfaro F, Gehrke SA, Gargallo-Albiol J, Calvo-Guirado JL	Do topical applications of bisphosphonates improve bone formation in oral implantology? A systematic review	Revisión sistemática	La aplicación tópica de bifosfonatos para preservar/mejorar el hueso alveolar en implantología oral es viable
2017	J Taibah Univ Med Sci	Najeeb S, Zafar MS, Khurshid Z, Zohaib S, Hasan SM, Khan RS	Bisphosphonate releasing dental implant surface coatings and osseointegration: A systematic review	Revisión sistemática	Los implantes recubiertos con bifosfonatos pueden favorecer la osteointegración pero se necesitan más estudios
2017	Med Oral Patol Oral Cir Bucal	Ribeiro de Freitas N, Bonjardim Lima L, Boaventura de Moura M, Veloso Guedes CCF, Simamoto Júnior PC, Magalhães D	Tratamiento con bisfosfonatos e implantes dentales: una revisión sistemática	Revisión sistemática	Hay que tener cuidado en la planificación de la cirugía de implantes en pacientes sometidos a tratamiento con BF, debido al riesgo de desarrollar ONM así como el fracaso del implante

2016	I n t J Implant Dent	Walter C, Al-Nawas B, Wolff T, Schiegnitz E, Grötz KA	Dental implants in patients treated with antiresorptive medication - a systematic literature review	Revisión sistemática	En pacientes que reciben terapia antirresortiva es posible colocar implantes, se recomienda una profilaxis antimicrobiológica
2016	R e v M e x Periodo ntol	Padilla Rosas M, Puebla Mora AG, Roles Gómez C	Osteonecrosis de los maxilares por ingesta de antirresortivos. Revisión de la literatura	Revisión sistemática	El número de pacientes tratados con antirresortivos va en aumento, lo mismo que las enfermedades que son tratadas con este grupo de medicamentos y de que hay muchos reportes de casos con ONM asociada a la ingesta de antirresortivos
-	SEOEN E	Diniz-Freitas M	Protocolo de actuación clínica ante pacientes tratados con antirresortivos orales	Revisión de la literatura	Los pacientes con osteoporosis a los que se administran antirresortivos pueden someterse a procedimientos odontológicos con un margen de seguridad relativamente amplio. Aún así, hay que realizar un consentimiento informado específico

Tabla 4: Características de los diferentes artículos encontrados y usados

Después de la revisión bibliográfica realizada podemos conseguir los siguientes resultados:

5.2 Riesgo de ONM según los diferentes factores de riesgo

El riesgo de padecer osteonecrosis tras una cirugía bucal está estrechamente relacionado con la duración del tratamiento con estos agentes antirresortivos y el estado del paciente¹⁰ que se explicarán a continuación:

5.2.1 Según la medicación. Medidas para evitar/disminuir el riesgo

Los pacientes que están sometidos a un tratamiento de BF oral con una duración menor de 3 años, pueden ser sometidos a cirugías de forma segura; siempre advirtiendo al paciente de un posible riesgo inmediato o tardío¹⁰. Según la Asociación Estadounidense de Cirujanos Orales y Maxilofaciales, la realización de manipulaciones quirúrgicas orales en pacientes con uso de bifosfonatos intraorales superior a 3 años presenta un mayor riesgo de aparición de ONM¹¹.

Sin embargo, la cirugía bucal puede considerarse un tratamiento seguro en pacientes con bifosfonatos intraorales < 3 años de duración, sobre todo si se tiene en cuenta una buena atención preoperatoria y postoperatoria⁶.

Por el contrario, los pacientes tratados por vía intravenosa presentan una mayor probabilidad de desarrollar osteonecrosis de los maxilares relacionada con los bifosfonatos que los pacientes tratados intraoralmente. Por lo que los tratamientos quirúrgicos en estos pacientes deben estudiarse más y son considerablemente poco fiables⁶, por ello, muchos autores indican que se debe evitar la cirugía en pacientes en tratamiento intravenoso con BF¹⁰.

En cuanto a las medidas a tomar por parte del odontólogo a la hora de realizar un tratamiento quirúrgico rehabilitador o cualquier tipo de cirugía bucal, cabe destacar que el profesional debe ser consciente del riesgo y realizar una evaluación inicial

individual para ofrecer al paciente el mejor tratamiento rehabilitador de acuerdo con la terapia osteomoduladora que presenta^{7,10}; ya que con la coordinación de estrategias de curación avanzadas y la experiencia con bifosfonatos permite una mejora de la calidad de vida del paciente, considerando posible la rehabilitación bucal total o parcial⁶. Por lo que para conseguir una terapia quirúrgica exitosa hay que^{6,7}:

- Explicar al paciente el riesgo de desarrollo de osteonecrosis.
- Realizar un examen de los pacientes (tipo de enfermedad, tiempo y frecuencia de uso de la medicación, tipo de bifosfonatos, anamnesis), es decir, una evaluación de riesgo individual, incluyendo la enfermedad primaria que presenta el paciente con el medicamento y también otras enfermedades que padece (por ejemplo, diabetes), tratamientos concomitantes y adicionales (radiación en la cabeza y el cuello), además de los medicamentos que tome el paciente y que pueda comprometer la cicatrización de la herida, y por último la existencia de osteonecrosis anterior y/o actual.
- Realizar una planificación adecuada mediante evaluaciones radiográficas y la reducción de los hábitos poco saludables (como el tabaquismo) realizando una buena inspección: motivar y mejorar la higiene bucal, extracción de prótesis inadecuadas o restauraciones dentales, tratar los focos infecciosos.
- Evaluar los factores de riesgo, especialmente en pacientes con tratamiento intravenoso de bifosfonatos, cuyo caso de padecer ONM es 7 veces más probable que los medicamentos utilizados por vía oral.

Existe una prueba denominada Telopéptido C-terminal (CTX) (tabla 5) que demuestra una gran efectividad como predictor definitivo del riesgo de padecer osteonecrosis de los maxilares inducida por bifosfonatos, y es útil para calcular el tiempo en que se debe suspender el medicamento para alcanzar niveles más altos de recambio óseo y disminuir así la posibilidad de padecer ONM después de una extracción o cirugía oral. Por lo tanto, dicha prueba es muy útil para informar al odontólogo acerca del grado de actividad en el recambio óseo y así poder aconsejar al paciente¹³.

VALORES CTX (pg/mL)	RIESGO ONM CON PROCEDIMIENTOS QUIRÚRGICOS
300-600 (normal)	Ninguno
150-299	Mínimo
101-149	Moderado
<100	Alto

Tabla 5: Riesgo de ONM según los valores de CTX

Fuente: Revisión Sistemática Sobre El Tratamiento Quirúrgico Vs Conservador De La Osteonecrosis De Los Maxilares Por Bifosfonatos En Los Primeros Estadios De La Enfermedad¹³

Además, en un tratamiento quirúrgico^{6,7,17}:

- Se deben evitar las cirugías de regeneración o cirugías avanzadas.
- Para la mejora de los resultados del tratamiento quirúrgico, se puede usar el tratamiento con PRF (fibrina rica en plaquetas) o PRGF (plasma rico en factores de crecimiento). EL PRF puede ser usado con enfoque preventivo (en el momento de realizar una cirugía en pacientes medicados con BF) o curativo (para tratar la osteonecrosis que ya padecen estos pacientes).
- Prescripción de enjuagues bucales antibacterianos.
- Es recomendable realizar una profilaxis antibiótica perioperatoria, similar a otras profilaxis recomendadas en procedimientos quirúrgicos que se realizan en estos pacientes, ya que permite disminuir la frecuencia de la osteonecrosis.

Después de un tratamiento quirúrgico en pacientes medicados con bifosfonatos, para reducir el riesgo de sufrir complicaciones, como el ONM, hay que^{7,10}:

- Seguir un protocolo quirúrgico con cierre primario de la herida, sin tensión: la sutura parece reducir el riesgo de osteoquimionecrosis.
- Los pacientes tienen que acudir a controles periódicos tras el tratamiento médico-quirúrgico durante al menos 12 meses.
- Realizar un seguimiento clínico de las zonas quirúrgicas (como en bordes óseos afilados persistentes sin tendencia a remodelar) y radiológicamente para identificar precozmente una cicatrización de la herida comprometida que podría estar asociada con un mayor riesgo de ONM.

En conclusión, la planificación de los procedimientos quirúrgicos con buenos métodos preoperatorios y postoperatorios es igual de importante que la cirugía en sí⁶. Esta consideración debe tener en cuenta el beneficio que el paciente consigue de la cirugía en sí en comparación con tratamientos alternativos (balance riesgo-beneficio: comparar el riesgo de desencadenar una ONM con la posible ganancia de calidad de vida), el riesgo de causar una osteonecrosis debido al procedimiento y la probabilidad de prevenir ésta osteonecrosis al evitar la cirugía⁷.

En la tabla siguiente (tabla 6) se puede encontrar el protocolo de actuación del clínico en función del tipo de BF que tome el paciente^{3,24}:

	ORAL	INTRAVENOSA
Antes del tratamiento con BF	<ul style="list-style-type: none"> - Realizar un examen completo de la salud bucodental por un odontólogo. - Se podrá llevar a cabo cualquier tratamiento 	<ul style="list-style-type: none"> - Realizar un examen completo de la salud bucodental por un odontólogo - Motivación e instrucciones/refuerzo de técnica de higiene oral para prevenir posibles focos sépticos - Llevar a cabo terapia conservadora así como extracciones de dientes con pronóstico dudoso - Identificar y eliminar posibles traumas (mayor presión o fricción) por prótesis - Hay que retrasar la terapia antirresortiva aproximadamente 1 mes si se realizan intervenciones quirúrgicas, siempre que la condición médica del paciente lo permita

	ORAL	INTRAVENOSA
Durante el tratamiento	<ul style="list-style-type: none"> - Se podrán llevar a cabo cirugía en los primeros 3 años de tratamiento - Sin factores de riesgo (vía de administración oral o intravenosa; potencia, dosis y duración del BF; causa de la toma de BF oncológica o no oncológica; consumo de corticoides; factores de riesgo bucales; edad avanzada y ser mujer) y tomando bifosfonatos desde hace menos de 3 años se podrá llevar a cabo cualquier tipo de tratamiento dental y quirúrgico, valorando la administración profiláctica de antibióticos - Más de 3 años de tratamiento o menos de 3 pero con factores de riesgo, se recomendará la interrupción del fármaco 2 meses antes de la cirugía si las condiciones sistémicas son favorables para ello retomándose cuando haya cicatrizado el hueso de forma completa; además hay que reducir la carga bacteriana mediante la administración perioperatoria de colutorios antisépticos y antibióticos. Las exodoncias deben planearse de forma secuenciada, esperando a que se complete la cicatrización de cada exodoncia para proseguir con las siguientes; hay que realizarse de la manera menos traumática posible, con regularización ósea y cierre alveolar primario. La colocación de implantes no está contraindicado pero se debe realizar un consentimiento informado específico donde venga el riesgo de producirse ONM y la pérdida de implantes, hay que realizar un cierre primario del lecho quirúrgico 	<ul style="list-style-type: none"> - Revisión periódica y terapia conservadora si procede - Mantenimiento de una buena higiene - En dientes con pronóstico incierto, llevar a cabo endodoncia - Interrupción del fármaco si las condiciones sistémicas lo permiten y el tratamiento lo requiere; siempre y cuando interconsulta con el médico del paciente - Los procedimientos quirúrgicos terapéuticos deben evitarse en este grupo de pacientes, a excepción de que existan infecciones no controlables con métodos conservadores, donde hay que tomar las mismas precauciones que los pacientes que presentan tratamiento oral más de 3 años o menos de 3 pero con factores de riesgo - Los tratamientos quirúrgicos están contraindicados

	ORAL	INTRAVENOSA
Después del tratamiento	<ul style="list-style-type: none"> - Se podrán llevar a cabo cirugías de forma selectiva (evitar cirugías complicadas y técnicas quirúrgicas avanzadas) - Motivación en la higiene oral 	<ul style="list-style-type: none"> - Rehuir de tratamientos quirúrgicos - Motivación en la higiene oral

Tabla 6: Protocolo propuesto por la AAOMS según el tipo de BF

Fuente: Protocolo de actuación para la prevención de osteonecrosis por Bifosfonatos³ y Protocolo de actuación clínica ante pacientes tratados con antirresortivos orales²⁴

5.2.2 Según el estado del paciente

En pacientes con enfermedades oncológicas, el tratamiento de BF (frecuentemente intravenoso en estos pacientes) es una contraindicación para la cirugía bucal. Por otro lado, la seguridad de la cirugía en pacientes con osteoporosis y BF orales es mayor sin presentar casos de ONM de BF. Sin embargo, se necesita más estudios retrospectivos con evidencia moderada para poder dar una recomendación final, ya que también hay casos de tratamientos quirúrgicos exitosos en pacientes con enfermedades primarias malignas y casos con osteonecrosis en pacientes con osteoporosis⁷.

5.2.3 Según las características del tratamiento quirúrgico

Las posibles complicaciones propias de los implantes como la periimplantitis están asociados con una afección inflamatoria que pueden desencadenar potencialmente una ONM de BF⁷, siendo un factor de riesgo más importante que la propia inserción quirúrgica, lo que refuerza la teoría infeccioso/inflamatoria en la etiopatogenia de la ONM (en los últimos años muchos estudios relacionan esta teoría como causa de la aparición de ONM)²⁵.

En técnicas quirúrgicas avanzadas como regeneraciones óseas o elevaciones de seno, la situación vascular podría verse aún más comprometida en la zona receptora debido a la denudación del hueso, lo que conlleva a más casos de ONM de BF. Por consiguiente, cualquier tipo de aumento debe considerarse con extrema precaución⁷.

5.3 Manejo del paciente según su nivel de riesgo

Se puede clasificar a los pacientes en 3 categorías: bajo riesgo (tratamiento con BF oral o BF intravenoso en concentraciones bajas para osteoporosis, osteopenia o enfermedad de Paget menos de 3 años), moderado riesgo (tratamiento con BF oral para osteoporosis, osteopenia o enfermedad de Paget más de 3 años) y alto riesgo

(medicados con fármacos intravenosos de altas concentraciones por cáncer, mieloma múltiple y metástasis ósea)^{13,24,25}. En estos pacientes que están medicados y necesitan un procedimiento odontológico invasivo, una de las alternativas es la suspensión temporal del fármaco, denominado “vacaciones farmacológicas” para evitar la producción de efectos adversos; para ello el odontólogo debe solicitar la evaluación y posible interrupción del tratamiento con antirresortivos o antiangiogénicos con el médico: en pacientes de alto riesgo que reciben grandes concentraciones de fármaco es recomendable la suspensión del BF oral o intravenoso al menos tres a cuatro meses antes de la intervención; mientras que pacientes que recibían dosis acumuladas más bajas de BF (menor a 2 años) o Denosumab podrían continuar dicha terapia antiresortiva durante el tratamiento dental invasivo¹³.

Por otra parte, dependiendo de si son pacientes de bajo, moderado o alto riesgo podemos establecer la indicación o contraindicación de la cirugía oral (tabla 7)^{24,25}:

- Antes de iniciar el tratamiento antirresortivo:
 - Pacientes de bajo riesgo (pacientes osteoporóticos, que van a recibir terapia antirresortiva vía oral a bajas dosis, o a bajas dosis menos de 3 años sin factores de riesgo adicionales): se puede realizar cualquier tipo de técnica quirúrgica, así como, tratamientos implantológicos igual que pacientes sin esta enfermedad.
 - Pacientes de alto riesgo (pacientes con cáncer, que reciben altas dosis de terapia antirresortiva intravenosa): está contraindicado la realización de cualquier cirugía cuyo objetivo no sea eliminar focos infecciosos, por lo que, está contraindicado los tratamientos implantológicos. Ante cualquier cirugía necesaria hay que reducir la manipulación del hueso y asegurar un cierre por primera intención; y sobre todo, esperar a empezar el tratamiento antirresortivo una vez que se haya producido el cierre mucoso de la herida (4-6 semanas).
- Una vez iniciado el tratamiento antirresortivo:
 - Pacientes de bajo riesgo (pacientes osteoporóticos sin factores de riesgo y menos de 3 años de tratamiento vía oral): se puede realizar cualquier tratamiento quirúrgico, así como, los tratamientos implantológicos, siempre y cuando se avise del riesgo de fallo del implante o de ONM a largo plazo.

- Pacientes de moderado riesgo (pacientes osteoporóticos con factores de riesgo y más de 3 años de tratamiento vía oral): se puede realizar cualquier tratamiento quirúrgico, así como, los tratamientos implantológicos, siempre y cuando se avise del riesgo de fallo del implante o de ONM a corto, medio o largo plazo. A estos pacientes hay que mandar colutorio antes y después de la intervención, terapia antibiótica, hay que regularizar los bordes óseos, realizar suturas sin tensión y revisiones periódicas.
- Pacientes de alto riesgo (pacientes con cáncer con altas dosis de tratamiento antirresortivo intravenoso): está contraindicado la realización de cualquier cirugía cuyo objetivo no sea eliminar focos infecciosos, por lo que, está contraindicado los tratamientos implantológicos. Ante cualquier cirugía necesaria hay que mandar colutorio antes y después de la intervención, terapia antibiótica, hay que regularizar los bordes óseos, realizar suturas sin tensión y revisiones periódicas.

	ANTES DEL TRATAMIENTO ANTIRRESORTIVO	DESPUÉS DEL TRATAMIENTO ANTIRRESORTIVO
BAJO RIESGO	Se puede realizar cualquier tipo de cirugía oral	Se puede realizar cualquier tratamiento, avisar paciente de posibles complicaciones
MODERADO RIESGO	-	Se puede realizar cualquier tratamiento, avisar paciente de posibles complicaciones y realizar profilaxis
ALTO RIESGO	Contraindicado la realización de cualquier cirugía	Contraindicado la realización de cualquier cirugía

Tabla 7: Manejo del paciente en cirugía oral según el nivel de riesgo del paciente

Fuente: Protocolo de actuación clínica ante pacientes tratados con antirresortivos orales²⁴ y Propuesta de protocolo preventivo para la osteonecrosis maxilar relacionada con fármacos²⁵

5.4 Protocolo para prevención de la ONM asociada a BF

En la consulta odontológica, es aconsejable poseer una guía para el manejo de pacientes que van o están siendo medicados con antirresortivos o antiangiogénicos. Es importante seguir una serie de procedimientos preventivos para reducir el riesgo de desarrollar ONM, una buena comunicación entre médico-odontólogo-paciente es importante y la educación al paciente sobre el posible riesgo de desarrollar dicha patología^{13,26}. Podemos establecer el siguiente protocolo (figura 3) para la prevención de la ONM en pacientes candidatos a realizar cirugía oral²²:

A. Pacientes candidatos a inicio de terapia antiresortiva/antiangiogénica:

1. Evaluación dental previa por un cirujano-dentista o un cirujano maxilofacial, con un tiempo de antelación de 2-3 semanas antes del tratamiento:
 - Evaluación clínica e imagenológica (radiografías panorámica y periapical total, en todos los pacientes) para definir la necesidad de realizar procedimientos odontológicos mínimamente invasivos o intervenciones quirúrgicas previo al inicio de la terapia.
 - Estudios imagenológicos complementarios (CBCT), en caso de necesidad para precisar el diagnóstico, pronóstico o manejo de alguna lesión dentomaxilar específica.
 - Derivación a otras especialidades según cada caso (cirugía maxilofacial, periodoncia, rehabilitación oral, etc.).
2. Realizar procedimientos quirúrgicos, si pudiese ser 15-20 días antes del inicio de la terapia farmacológica antiresortiva/antiangiogénica:
 - Intervenciones quirúrgicas dentomaxilares conservadoras, con cicatrización por primera intención, remodelación ósea, colgajos libres de tensión y uso adicional de concentrados plaquetarios.
 - Antibioterapia sistémica, según valoración de riesgo de infección en cada caso.
 - Uso de antisépticos tópicos (colutorios de clorhexidina a 0,12%) por 14 días o hasta cicatrización clínica de la lesión.

- Pentoxifilina 400 mg + Tocoferol (vitamina E) 400 UI cada 12 h, hasta evidencia clínica e imagenológica de cicatrización ósea.
3. Educación e instrucción en higiene oral y controles odontológicos periódicos.
- B. Pacientes en tratamiento antirresortivo/antiangiogénico que requieran intervenciones quirúrgicas dento-maxilares:
1. Valorar el aporte beneficioso de la suspensión del medicamento en cada caso.
 2. Definir el mejor momento para realizar la intervención junto con el médico que trata al paciente.
 3. Realizar intervenciones quirúrgicas dentomaxilares conservadoras con cierre mucoso por primera intención, plastia ósea, colgajos libres de tensión y uso adicional de concentrados plaquetarios.
 - Antibioterapia sistémica (se recomienda amoxicilina con ácido clavulánico 875/125 mg cada 12 h como primera línea) por 7 días postoperatorios.
 - Uso de antisépticos tópicos (colutorios de clorhexidina a 0,12%) hasta observar cicatrización clínica de la lesión.
 - Pentoxifilina 400 mg + Tocoferol (vitamina E) 400 UI cada 12 h, hasta evidencia clínica e imagenológica de cicatrización ósea.
 4. Mantener controles odontológicos periódicos según la valoración de riesgo del paciente de acuerdo a los factores de riesgo: uso, tipo y dosis de fármaco antiresortivo/antiangiogénico, uso concomitante de corticoides, presencia de periodontitis, higiene deficiente, hábito tabáquico o comorbilidades, como desórdenes inmunes, anemias o diabetes mellitus, entre otros.
 5. En caso de suspensión del tratamiento antiresortivo/antiangiogénico, definir cuándo reanudar la terapia.

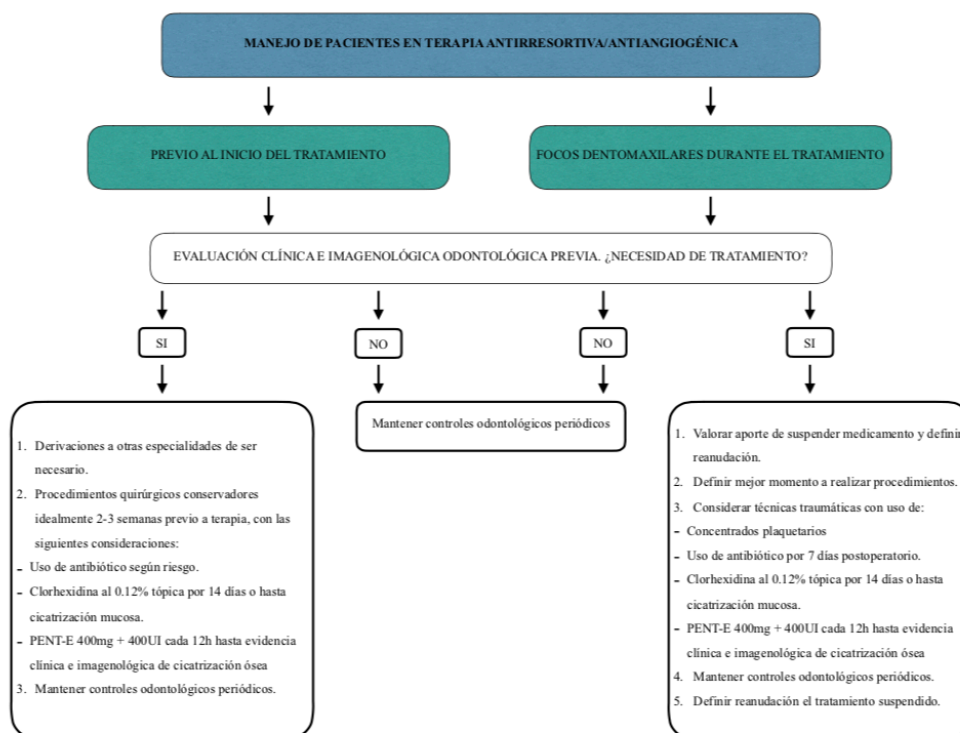


Figura 3: Algoritmo de actuación en pacientes medicados con bifosfonatos

Fuente: Osteonecrosis de los maxilares asociada a medicamentos: revisión de la literatura y propuesta para la prevención y manejo²²

5.5 Protocolos en el tratamiento de ONM

No se han encontrado protocolos de tratamiento universalmente aceptados para la ONM de BF. Generalmente, está aceptado que en primer lugar hay que paliar síntomas (eliminar dolor), controlar la infección asociada de tejidos blandos y duros y minimizar la progresión/aparición de necrosis ósea. Posteriormente, las estrategias de tratamiento varían de terapia no quirúrgica conservadora a la intervención quirúrgica temprana (donde también depende de la etapa de la enfermedad). Otros factores importantes a considerar son el pronóstico y la esperanza de vida, calidad de vida y la capacidad de un individuo para afrontar su lesión².

En los pacientes que padecen ONM se debe evitar los procedimientos quirúrgicos dentoalveolares, ya que estos sitios quirúrgicos pueden resultar en áreas adicionales

de hueso necrótico expuesto. Además, el tratamiento no siempre conduce a la resolución completa de las lesiones, pero sí puede proporcionar en el paciente alivio sintomático a largo plazo².

5.5.1 Estrategias de tratamiento de ONM

5.5.1.1 Terapia conservadora

Esta terapia es menos intervencionista y con menor morbilidad para el paciente. Sin embargo, su mayor inconveniente radica en que sólo está indicado en las etapas más iniciales de la enfermedad y su eficacia terapéutica es limitada²⁷.

Antisépticos

Realizar enjuagues o irrigaciones (si hubiese fístula mucosa) periódicos con clorhexidina 0.12%, yodo povidona 10% y rifamicina 0,05% alternando los mismos cada mes, con el fin de eliminar el contenido inflamatorio de las lesiones correspondiente a ONM².

Analgésicos

Se usan AINES (Ibuprofeno, Naproxeno, Flurbiprofeno, Diclofenac, etc.) para tratar la sintomatología dolorosa².

Antibióticos

Las bacterias que se encuentran normalmente en los huesos expuestos son sensibles a la penicilina, que es, por lo tanto, el fármaco de elección para el tratamiento no quirúrgico de ONM².

Estos fármacos se suministran sólo en caso de reagudización de la lesión, y se recomiendan²:

- Amoxicilina 500 mg con ácido clavulánico 125 mg: cada 8 horas durante 7 días.
- Metronidazol 500 mg: cada 8-12 horas durante 7 días.

- Ciprofloxacina 500 mg: cada 12 horas durante 7 días.

La antibioterapia está indicada y debe continuarse siempre y cuando no se produzca: progresión de la enfermedad, dolor no controlado por medios conservadores y en paciente oncológico con ONM de BF que ha tenido tratamiento discontinuado con bifosfonatos².

El problema principal de la terapia antibacteriana local o sistémica es la falta de resultados clínicos que producen mejoría de las manifestaciones clínicas (absceso, dolor y hinchazón), que pueden dar lugar a una recaída de la infección y los síntomas después de un promedio de tres semanas. Además, estos pacientes son generalmente ancianos y están bajo quimioterapia, debilitados por neoplasias malignas y, por lo tanto, les puede resultar difícil soportar los efectos secundarios de esta terapia. Incluso es muy probable que la enfermedad evolucione de la etapa I a las etapas avanzadas de ONM incontrolablemente².

En resumen, en ausencia de lesiones debilitantes ONM de BF, el tratamiento conservador con una higiene bucal óptima, enjuagues antimicrobianos, analgésicos y antibióticos sistémicos es recomendable para el dolor o infección².

5.5.1.2 Intervención quirúrgica

Esta terapia es la opción que ha mostrado las mayores tasas de éxito y es utilizado en las etapas más avanzadas de la enfermedad. Su principal inconveniente es la morbilidad para el paciente y las posibles complicaciones como infecciones secundarias o la extensión del área ósea necrótica^{27,28}.

El trauma quirúrgico al hueso puede provocar la progresión de la osteonecrosis, ya que los BF afectan a los maxilares en su totalidad. Por otra parte, los resultados no son previsibles debido a la difícil visualización de los márgenes óseos vitales². Los márgenes quirúrgicos de la resección ósea son determinados clínicamente por el

clínico basados en su experiencia y parámetros subjetivos como el color óseo, y sangrado de los márgenes, pudiendo dar lugar a complicaciones asociadas a una exéresis insuficiente y/o excesiva²⁹. Como consecuencia, éste tratamiento se limitará a los casos que no responden a la terapia médica no invasiva o terapia adyuvante, terapia de ozono, terapia de oxígeno hiperbárico y terapia láser de bajo nivel².

El tratamiento quirúrgico es rápido, poco invasivo y puede realizarse bajo anestesia local como una cirugía diaria. Hay que tener precaución en el cierre de los tejidos (sin tensión, sin bordes afilados óseos subyacentes) para evitar la dehiscencia².

En pacientes que se encuentran en estadio 3, según la AAOMS, es necesario una intervención quirúrgica mediante resección y colocación de fijación rígida; resección con colocación demorada de fijación rígida; resección con o sin fijación rígida con reemplazo de tejidos blandos mediante colgajos; resección y reemplazo de tejidos necróticos con colgajos de tejido blando².

Además de la terapia médica, los procedimientos quirúrgicos menores se realizan a menudo: regularización de bordes óseos prominentes, secuestrotomía de fragmentos óseos móviles y desbridamiento menor con cierre de tejido blando. No se debe realizar el abordaje quirúrgico agresivo con resección ósea amplia².

5.5.1.3 Otras alternativas

La terapia de ozono (estimula la proliferación celular y la curación de tejidos blandos que reducen el dolor), la terapia de oxígeno hiperbárico (mismo efecto que el anterior) y la terapia láser de bajo nivel (los efectos bioestimulantes del láser mejoran el proceso reparador, aumentan la matriz inorgánica ósea y el índice mitótico de los osteoblastos y estimulan el crecimiento linfático y capilar sanguínea) son recomendadas además de la terapia médica o quirúrgica, ya que presentan buenos resultados clínicos cuando se asocian con los tratamientos tradicionales².

La ONM de BF puede ser tratada después de la administración de teriparatida (péptido de la hormona paratiroidea recombinante humana) para el tratamiento de la osteoporosis, sustituyendo a los BF².

La suspensión temporal de bifosfonatos no ofrece ningún beneficio, mientras que la retirada del fármaco a largo plazo permite reducir la sintomatología y estabilizar los sitios de ONM².

No es aconsejable la realización de biopsias (salvo en pacientes oncológicos para realizar diagnóstico diferencial con hipercalcemias malignas) debido a su contaminación con la flora patogénica de la cavidad bucal, ya que la ONM se trata de una necrosis aséptica².

5.5.2 Protocolo para manejo de la osteonecrosis de los maxilares asociados a BF

En nuestro ámbito de trabajo, tenemos que saber cómo tratar una osteonecrosis mandibular, en caso de que el paciente venga a nosotros con ella ya establecida o se le haya producido posterior a un tratamiento odontológico realizado (cuando falla el protocolo de prevención en estos pacientes medicados con BF (punto 5.4)).

Decidiremos la terapéutica a emplear, según la fase de la patología en la que se encuentra el paciente (figura 4)²:

- En riesgo: No se recomienda ningún tratamiento, sólo informar al paciente del riesgo de desarrollar osteonecrosis y sus respectivas manifestaciones clínicas.
- Etapa 0: Tratamiento sintomático mediante analgésicos para el dolor crónico y antibióticos para el control de la infección (cuando esté indicado). Control y manejo conservador de algunos factores de riesgo locales como caries y periodontitis. Información y educación de los pacientes. Vigilancia para evitar la progresión de la patología a una fase más avanzada.

- Etapa 1: Se recomiendan enjuagues orales antimicrobianos (clorhexidina 0,12%) de uso prolongado, seguimiento clínico frecuente y educación del paciente. No está indicado ningún tratamiento quirúrgico.
- Etapa 2: Enjuagues antimicrobianos bucales en combinación con antibioticoterapia prolongada. La mayoría de las bacterias son sensibles a los antibióticos del grupo de penicilina; y en los alérgicos a penicilina, se usan quinolonas, metronidazol, clindamicina, doxiciclina y eritromicina. Los cultivos microbianos también deben ser analizados y el régimen de antibióticos debe ser ajustado en consecuencia. La antibioterapia puede fracasar por el biofilm formado en la superficie del hueso expuesto; en tales casos, la terapia quirúrgica dirigida a reducir el volumen de hueso necrótico colonizado puede servir como un complemento beneficioso para la terapia con antibióticos. En conclusión, se recomienda el tratamiento sintomático con colutorios bucales antibacterianos, analgésicos para el control del dolor y antibióticos para el control de la infección y desbridamiento superficial para el alivio de la irritación de tejidos blandos y para el control de infecciones.
- Etapa 3: Continuar con enjuagues bucales antimicrobianos, terapia antibiótica y control del dolor. Desbridamiento, incluyendo la resección, en combinación con terapia antibiótica, que puede ofrecer paliación a largo plazo con resolución de infección aguda y dolor. Pueden requerir resección y reconstrucción inmediata con una placa de reconstrucción o un obturador. Independientemente de la etapa de la enfermedad, se debe retirar el secuestro óseo móvil para favorecer la cicatrización de los tejidos blandos. Hay que extraer los dientes sintomáticos dentro del hueso necrótico expuesto (no exacerba el proceso necrótico establecido). Se indica un análisis histológico exhaustivo de todas las muestras de hueso reseadas (especialmente en pacientes con antecedentes de enfermedad maligna), ya que se ha informado de cáncer metastásico en dichas muestras.

En todos los grados es necesario un seguimiento de un rango de 3-6 meses, con un control periódico a largo plazo para evitar futuras complicaciones debido a que el fármaco puede permanecer en hueso hasta un promedio de 10 años. En todos los

pacientes que presenten secuestros óseos es necesaria su eliminación, con suspensión del tratamiento antirresortivo en caso de requerir intervención quirúrgica¹.

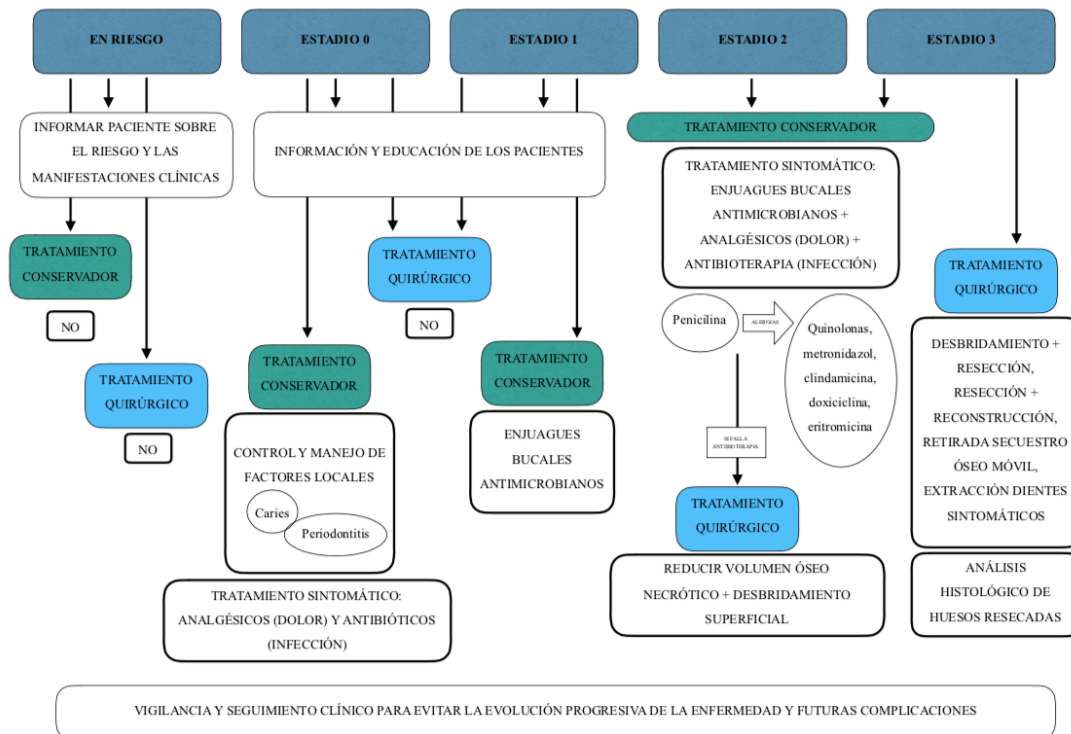


Figura 4: Algoritmo de actuación en pacientes con ONM

Fuente: Revisión sistemática de tratamiento de osteonecrosis maxilar por bifosfonatos (ONMBPs)²

5.6 Recubrimiento superficial de bifosfonato en implantes

El recubrimiento de bifosfonato de superficies de titanio ejerce efectos beneficiosos sobre los parámetros osteogénicos en osteoblastos in vitro. Se requieren más estudios para dilucidar los mecanismos biológicos subyacentes que son iniciados por los recubrimientos de bifosfonato de implantes dentales durante el proceso de osteointegración y validar su aplicación clínica en implantología dental²³.

6. DISCUSIÓN

Granate-Marques A y cols.¹⁰ refieren que la literatura sobre la relación del éxito de procedimientos quirúrgicos orales (implantología, extracción dental,...) con la toma de BF es escasa y se compone principalmente de casos clínicos, series de casos y algunos estudios retrospectivos. Son necesarios ensayos clínicos aleatorizados para establecer protocolos para estos pacientes. Ribeiro de Freitas N y cols.³⁰ también indican que debido a la falta de ensayos clínicos aleatorios sobre este tema se necesitan más estudios con un seguimiento más prolongado; por lo tanto, es aconsejable tener precaución en la planificación de la cirugía oral en estos pacientes, debido al riesgo de desarrollar ONM así como el fracaso del implante y también debe tenerse en cuenta la situación sistémica del paciente.

En el estudio de Arévalo Farroñán A y cols.⁹ señalan que las enfermedades más comunes asociadas a ONM de mayor a menor porcentaje son osteoporosis, cáncer de mama y cáncer de próstata; mientras que Cadena Anguiano JL y cols.¹ y Diniz-Freitas M²⁴ indican que las patologías oncológicas presentan mayor prevalencia que la osteoporosis.

El término de ONM producido por BF, según el artículo de Sagastizábal MA y cols.¹⁸ es modificado a ONM por medicamentos desde 2014, debido al creciente número de casos asociados con otros fármacos antirresortivos, como el denosumab (anticuerpo monoclonal que actúa sobre un componente clave en la formación y activación de los osteoclastos (Teuber LC y cols.³¹)), y antiangiogénicos, como el bevacizumab que aparece en el artículo de Puche MS². Mientras que los autores de la gran mayoría de artículos siguen denominándolo como ONM por BF.

Como ya sabemos la probabilidad de incidencia de ONM es mayor en la mandíbula que en el maxilar superior; sin embargo Vargas Arias AM¹⁶ señala que es más frecuente ONM en maxilar superior; mientras que el resto de artículos revisados dicen lo contrario.

Uno de los factores de riesgo relacionados con la ONM es el sexo, que es más prevalente en mujeres, sin embargo, Augusto B y cols.¹³ señalan que no hay relación

entre el sexo y un mayor riesgo de osteonecrosis. Mientras que Vargas Arias AM¹⁶ indica que el género más afectado es el género femenino en comparación del masculino ya que las mujeres son más propensas a padecer enfermedades óseas como la osteoporosis y patologías como el cáncer de mama, por ende, deben recibir tratamiento farmacológico con antirresortivos vía oral o intravenosa.

Por otro lado, en relación al factor de riesgo infección, Avendaño ME y cols.³² afirman que aún no está totalmente claro si ONM, precede o es posterior a una infección, pero la presencia de bacterias y agregados polimorfonucleares y microfilms bacterianos en el tejido circundante se ha asociado con la reabsorción osteoclástica activa del hueso y la necrosis.

Cadena Anguiano JL y cols.¹ manifiestan que el diagnóstico de la ONM es básicamente clínico y es complementado con las imágenes radiológicas. Mientras que Arévalo Ramírez G¹⁴ lo contradice indicando que las manifestaciones clínicas de la enfermedad pueden aparecer al año pero las modificaciones en el hueso pueden contemplarse tempranamente siendo la imagenología una importante herramienta evitando de esta manera el diagnóstico tardío de esta enfermedad, con la ayuda de la evaluación clínica.

Hay autores¹ que defienden la predictibilidad del desarrollo de osteonecrosis por consumo de bifosfonatos mediante biomarcadores séricos, determinándose esa susceptibilidad con un test de laboratorio (la prueba del telopéptido C-terminal) aunque las publicaciones³ más recientes refutan esa posibilidad y dejan la puerta abierta al estudio de biomarcadores angiogénicos y endocrinos, siendo estos los que tendrían verdadero valor predictivo.

Según Foncea C y cols.²², el manejo de la ONM es controversial; si bien han sido publicados varios documentos de consenso, la evidencia disponible es insuficiente para generar protocolos estandarizados para el tratamiento específico en cada estadio de la enfermedad. Augusto B y cols.¹³ también indican que los datos publicados no

son suficientes para confirmar un protocolo de tratamiento específico, aunque los resultados publicados son prometedores. Se necesitan más ensayos clínicos controlados aleatorios prospectivos.

En cuanto a los tratamientos de la ONM, Sagastizábal MA y cols.¹⁸ afirman que no existe un tratamiento eficaz para este efecto adverso, por lo que hay que prestar especial atención en la aplicación de medidas preventivas.

Según la AAOMS, el tratamiento conservador y la intervención quirúrgica son exitosas para tratar la OMS, y por experiencia, éste último permite detener la progresión de la patología. Sin embargo, Puche MS² señala que el tratamiento conservador sería el más indicado.

Foncea C y cols.²² indican que la manera más efectiva de prevenir la ONM es la evaluación odontológica exhaustiva, clínica e imagenológica, antes de iniciar la terapia de BF. El mantenimiento de una buena higiene y un buen estado de salud oral también son fundamentales. De ser posible, los tratamientos odontológicos conservadores deben privilegiarse sobre los quirúrgicos, en pacientes con historia o tratamiento actual con medicamentos antirresortivos.

Cadena Anguiano JL y cols.¹ indican que los tratamientos conservadores de la ONM debe pautarse de manera prolongada pero no determina la pauta exacta. Esta afirmación es apoyada por Augusto B y cols.¹³ donde señalan que no se encuentra bien establecido el tiempo ideal de la aplicación de la terapia no quirúrgica; mientras que Santo de los Santos M³ señala que la pauta tanto de colutorios como antibióticos es de 15 días.

Además de los tratamientos conservadores y quirúrgicos, están los tratamientos coadyuvantes que presentan bastante éxito pero según Puche MS² la utilización de cámara hiperbárica, ozono-terapia o plasma rico en plaquetas (PRP) no aportaría ningún beneficio a la atención de pacientes con ONM.

Padilla Rosas M y cols.²¹ dicen que la vida media de los BF es por años, por lo que no tiene sentido la interrupción del tratamiento antes o después de la intervención

odontológica como medida de prevención ante la posible aparición de ONM. Baldera Rodríguez LP y cols.²⁶ indican que la suspensión farmacológica dependerá del estado sistémico del paciente al que tratemos, no existiendo un protocolo certero hasta el momento para la misma, mientras que González Muñoz M y cols.²⁷ señalan que es una alternativa muy exitosa.

Las estrategias de tratamiento de la osteonecrosis por bifosfonatos son controvertidas especialmente en fase inicial, la AAOMS recomienda un tratamiento conservador (tomar antibióticos y enjuagues con clorhexidina) para tratar a los pacientes en las etapas 1 y 2, sin embargo, muchos autores han apoyado recientemente el efecto positivo de un tratamiento quirúrgico conservador de la zona afectada, que se espera que alivie los síntomas rápidamente. Debido a la evidencia se ha observado que los resultados presentados indican una ligera ventaja del tratamiento quirúrgico conservador (desbridamiento, secuestroctomía, y curetaje, y como adicional al buen pronóstico, el plasma rico en factores de crecimiento), en comparación del tratamiento solamente conservador (antibiótico y enjuague bucal), en los primeros estadios 1 y 2 de la osteonecrosis de los maxilares asociado a bifosfonatos, existen aún muchas variables por aclarar y estandarizar como la enfermedad primaria (los que tenían osteoporosis tenían un mejor resultados en comparación con los que tenían enfermedad maligna), la vía de administración de medicamento (los administrados por vía oral tuvieron mejor resultado que los que fueron administrados por vía intravenosa), además, los pacientes con afecciones sistémicas graves pueden no ser adecuados para un tratamiento quirúrgico extenso y no se ha establecido el protocolo de tratamiento para dichos pacientes¹³.

Por otro lado un estudio realizado por Arévalo Ramírez G¹⁴ difiere en la división de sus estadios ya que subdivide el estadio dos en 2A y 2B; éstas se diferencian en que el primero de ellos se controla con tratamiento y el segundo no. Además en el 2A se trata de un legrado superficial y el 2B pasamos a uno profundo.

Vargas Arias AM¹⁶ indica que la principal función de estos antiresortivos es la supresión de la actividad osteoclástica. Sin embargo, y debido a la importante

interrelación entre el osteoclasto y el osteoblasto, la inhibición del primero condiciona la inactividad del segundo. Esto se traduce en la pérdida del remodelado óseo y postula la teoría del hueso hipodinámico.

Según Wehner C y cols.²³, la formación de hueso nuevo periimplantaria es un proceso complejo impulsado por osteoblastos (para la diferenciación temprana de los osteoblastos in vitro se utiliza un marcador denominado fosfatasa alcalina (ALP) que promueve los procesos de mineralización mediante el aumento de la concentración local de fosfato inorgánico), MSC, diferentes citocinas y factores de crecimiento. Autores como Lozano-Carrascal N y cols.⁵, Walter C y cols.⁷ y Sánchez López JD y cols.¹² también afirman que los efectos biológicos de los bifosfonatos están relacionados principalmente con la inhibición de la actividad de los osteoclastos, mientras que su impacto sobre los osteoblastos es menos obvio. Según la literatura actual, los datos in vitro sobre el efecto de los bifosfonatos sobre la actividad de la ALP en los osteoblastos son inconsistentes. Pero Wehner C y cols.²³ dicen que los recubrimientos de bifosfonatos mejoran significativamente la actividad de la ALP, lo que sugiere que los efectos biológicos de los bifosfonatos también podrían contribuir parcialmente al promover la función de los osteoblastos.

Granate-Marques A y cols.¹⁰ señalan que hay que valorar la realización del tratamiento de implantes debido a que producen un efecto secundario indeseable de gran importancia que es la osteonecrosis de los maxilares (ONM). Mientras que Walter C y cols.⁷ citan que el riesgo de desencadenar una ONM asociada a BF mediante la terapia con implantes en pacientes con enfermedades benignas parece ser bastante pequeño. Según la AAOMS¹⁰, se desconoce el riesgo de desarrollar osteonecrosis en pacientes que han estado expuestos a medicamentos antirresortivos para otras operaciones dentoalveolares, como la colocación de implantes dentales y procedimientos endodónticos o periodontales.

En el artículo de Gelazius R y cols.⁶ indica que Ruggiero y cols. sugieren que se debe evitar la colocación de implantes en pacientes que están en terapia con bifosfonatos

intravenosos o tratados por cáncer. Sin embargo Walter C y cols.⁷ dicen que los BF orales e intravenosos no se consideran una contraindicación absoluta para la terapia con implantes dentales, pudiéndose osteointegrarse con éxito. Pero si que coinciden en realizar una evaluación del riesgo e informar al paciente sobre el riesgo potencial de desarrollo de ONM de BF.

Como ya sabemos y como indican Wehner C y cols.²³, la terapia sistémica con bifosfonatos (depende del tipo de bifosfonatos, la dosis y la duración del tratamiento) desarrolla un mayor riesgo de desarrollar osteonecrosis de los maxilares; que además puede ser agravado con procedimientos quirúrgicos invasivos como la extracción de dientes o la colocación de implantes dentales. La administración local puede requerir una menor cantidad de bifosfonatos en comparación con la terapia sistémica y, por lo tanto, se asocia con un menor riesgo de ONM. Sin embargo, es necesario evaluar más a fondo el riesgo de ONM tras la aplicación local de la superficie recubierta de bifosfonatos.

Algunos autores como Lozano-Carrascal N y cols.⁵ y Wehner C y cols.²³ dicen que el uso de implantes recubiertos de BF (aplicación local de bifosfonatos) permite una mejor osteointegración, una mejor estabilidad del implante y una reducción de la pérdida ósea periimplantaria. Pero, otros estudios (Najeeb S y cols.¹⁵) han sugerido que no hay diferencia entre los implantes liberadores de BF, los implantes recubiertos de hidroxiapatita (HA) y los no recubiertos. Se requieren más investigaciones y estudios clínicos para confirmar el efecto osteoconductor de estos recubrimientos como indica Najeeb S y cols.¹⁵.

7. CONCLUSIONES

1. Los bifosfonatos son fármacos utilizados para el tratamiento de patologías óseas y oncológicas; donde inhiben la actividad, la formación e incluso fomentan la apoptosis de los osteoclastos. Existen dos grandes grupos: aminobifosfonatos y no aminobifosfonatos y se pueden administrar por vía oral o vía intravenosa. Estos pacientes medicados pueden presentar varios efectos secundarios, de manera espontánea o con mayor probabilidad tras una intervención quirúrgica dental; donde destaca la ONM.
2. La ONM se trata de una destrucción ósea progresiva a causa de la administración de bifosfonatos con una exposición ósea del área maxilofacial por más de 6-8 semanas en ausencia de radioterapia. Presenta varios factores de riesgo, de los cuales, relacionados con nuestro ámbito de trabajo destacarían la cirugía periodontal, cirugía periapical, colocación de implantes, extracciones, úlceras por prótesis mal colocadas y enfermedades orales concomitantes como la mala higiene, infecciones, ... La osteonecrosis se diferencia en diferentes estadios donde el diagnóstico y el tratamiento es diferente.
3. El odontólogo debe conocer el riesgo que se produce en pacientes medicados con bifosfonatos en cirugía bucal y realizar un examen oral minucioso previo, durante y posterior al tratamiento, para organizar el plan de tratamiento más adecuado, disminuir los factores de riesgo y evitar las complicaciones de la osteonecrosis en huesos maxilares. Para ello, es importante seguir un protocolo para la prevención de la ONM donde la realización de procedimientos quirúrgicos va a depender de la clasificación de los pacientes en bajo, moderado o alto riesgo, que incluye las características individuales y médicas del paciente: la probabilidad de desarrollar osteonecrosis es mayor cuanto más potentes son los BF y más tiempo se administraron; el riesgo de desarrollar ONM en tratamiento oral es infrecuente, es necesario un tratamiento prolongado (3-10 años), produce lesiones más pequeñas y presenta mejor pronóstico, mientras que en el tratamiento endovenoso es más frecuente, se produce en tratamientos cortos (9-14 meses), forma lesiones más grandes y presenta peor pronóstico.

4. La toma de decisiones terapéuticas debe ser estudiada caso a caso de forma interdisciplinaria, por el equipo médico u oncológico tratante y el cirujano maxilofacial u odontólogo competente, con el fin de obtener mejores resultados y afectar lo menos posible la calidad de vida de los pacientes. El protocolo de tratamiento va a depender de la evolución de la enfermedad donde en estadios más avanzados se van a necesitar de intervenciones quirúrgicas además de tratamientos conservadores. Sin embargo, no existe un tratamiento totalmente efectivo y probado para los diferentes casos de la ONM. Por tanto, un diagnóstico oportuno por parte del odontólogo dará como resultado un mejor pronóstico en el tratamiento.

5. Actualmente, se están usando implantes con las superficies recubiertos por bifosfonatos que permiten una mejor osteointegración de los implantes; sin embargo todavía se necesitan más estudios y casos clínicos para poder validar su uso clínico.

8. BIBLIOGRAFÍA

1. Cadena-Anguiano JL, Romero-Alvarado JC, Lara-Gayosso NV, Tapia-Pancardo DC. Osteonecrosis de los maxilares inducida por bifosfonatos (OMB): revisión de la literatura y análisis de ocho casos. *Rev Mex Cir Bucal Maxilofac.* 2018; 14(2):89-98.
2. Puche MS. Revisión sistemática de tratamiento de osteonecrosis maxilar por bifosfonatos (ONMBPs). *RCOE.* 2017; 22(3):151-8.
3. Santo de los Santos M. Protocolo de actuación para la prevención de osteonecrosis por Bifosfonatos [Trabajo Fin de Grado]. Sevilla: Universidad de Sevilla; 2020.
4. Sánchez-López JD, Cariati P, Rodríguez I, Carriel-Araya S. Cervical abscess as an exceptional presentation of advance bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: Case report and review of the literature. *Reumatol Clin (Engl Ed).* 2020; 16(3):250-1.
5. Lozano-Carrascal N, Salomó-Coll O, Hernández-Alfaro F, Gehrke SA, Gargallo-Albiol J, Calvo-Guirado JL. Do topical applications of bisphosphonates improve bone formation in oral implantology? A systematic review. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2017; 22(4):e512-9.
6. Gelazius R, Poskevicius L, Sakavicius D, Grimuta V, Juodzbaly G. Dental Implant Placement in Patients on Bisphosphonate Therapy: a Systematic Review. *J Oral Maxillofac Res.* 2018; 9(3):e2.
7. Walter C, Al-Nawas B, Wolff T, Schiegnitz E, Grötz KA. Dental implants in patients treated with antiresorptive medication - a systematic literature review. *Int J Implant Dent.* 2016; 2(1):9.
8. Paskins Z, Crawford-Manning F, Cottrell E, Corp N, Wright J, Jinks C et al. Acceptability of bisphosphonates among patients, clinicians and managers: a systematic review and framework synthesis. *BMJ Open.* 2020; 10(11):e040634.
9. Arévalo-Farroñán A, Alcántara-Gutiérrez WC. Osteonecrosis de los Maxilares Inducida por el Tratamiento con Bifosfonatos. Revisión de literatura [Tesis]. Perú: Universidad Privada Antonio Guillermo Urrelo; 2022.
10. Granate-Marques A, Polis-Yanes C, Seminario-Amez M, Jané-Salas E, López-López J. Medication-related osteonecrosis of the jaw associated with implant and

- regenerative treatments: Systematic review. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2019; 24(2):e195-203.
11. Dömötör ZR, Vörhendi N, Hanák L, Hegyi P, Kiss S, Csiki E et al. Oral Treatment With Bisphosphonates of Osteoporosis Does Not Increase the Risk of Severe Gastrointestinal Side Effects: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020; 11:573976.
 12. Sánchez-López JD, Cariati P, Perez de Perveval Tara MA. Bilateral pathologic mandibular fracture in maxillary osteonecrosis induced by bisphosphonates. *Reumatol Clin (Engl Ed)*. 2020; 16(1):62-3.
 13. Augusto B, Motoche B. Revisión Sistemática Sobre El Tratamiento Quirúrgico Vs Conservador De La Osteonecrosis De Los Maxilares Por Bifosfonatos En Los Primeros Estadios De La Enfermedad [Tesis doctoral]. México: Universidad Autónoma de San Luis Potosí; 2022.
 14. Arévalo-Ramírez G. Osteonecrosis de los maxilares en pacientes tratados con bifosfonatos: una revisión de la literatura [Tesis doctoral]. Perú: Universidad Científica del Sur; 2019.
 15. Najeeb S, Zafar MS, Khurshid Z, Zohaib S, Hasan SM, Khan RS. Bisphosphonate releasing dental implant surface coatings and osseointegration: A systematic review. *J Taibah Univ Med Sci*. 2017; 12(5):369-75.
 16. Vargas-Arias AM. Efectos adversos del tratamiento farmacológico con Antirresortivos en cirugía oral vs enfermedad periodontal: Revisión sistemática de la literatura [Trabajo Fin de Grado]. Colombia: Universidad Antonio Nariño; 2020.
 17. Valero N, Calderón M. Fibrina rica en plaquetas (PRF) como biomaterial y su aplicación en cirugía bucal. Revisión de literatura. *Acta Bioclínica*. 2019; 9(17): 249-78.
 18. Sagastizábal MA, Pérez-Olivero JM, Doglia AC, Nauda MN. Osteonecrosis de los maxilares asociada a medicamentos: Importancia del trabajo multidisciplinario médico-odontológico para su prevención. *Tercera Época*. 2021; 11(1):1-4.

19. Díaz-Socorro C. Osteonecrosis de mandíbula relacionada con los bisfosfonatos: consideraciones prácticas. *Rev Cubana Endocrino*. 2019; 30(1): 54-7.
20. Cabras M, Gambino A, Broccoletti R, Sciascia S, Arduino PG. Lack of evidence in reducing risk of MRONJ after teeth extractions with systemic antibiotics. *J Oral Sci*. 2021; 63(3):217-26.
21. Padilla-Rosas M, Puebla-Mora AG, Roles-Gómez C. Osteonecrosis de los maxilares por ingesta de antirresortivos. Revisión de la literatura. *Rev Mex Periodontol*. 2016; 7(3):93-6.
22. 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 méd Chile*. 2020; 148(7): 983-91.
23. Wehner C, Lettner S, Moritz A, Andrukhov O, Rausch-Fan X. Effect of bisphosphonate treatment of titanium surfaces on alkaline phosphatase activity in osteoblasts: a systematic review and meta-analysis. *BMC Oral Health*. 2020; 20(1):125.
24. Diniz-Freitas M. Protocolo de actuación clínica ante pacientes tratados con antirresortivos orales. Sociedad Española de Odontoestomatología para pacientes con necesidades especiales. (www.seoene.es)
25. Romero-Ruiz MM, Romero-Serrano M, Serrano-González A, Serrera-Figallo MA, Gutiérrez-Pérez JL, Torres-Lagares D. Propuesta de protocolo preventivo para la osteonecrosis maxilar relacionada con fármacos. *Med Oral Cir Bucal*. 2022; 27(2):114-26.
26. Baldera-Rodríguez LP, Baldera-Rodríguez AP. Osteonecrosis de la mandíbula asociada a medicamentos antirresortivos y antiangiogénicos: mejores prácticas para la prevención, diagnóstico y tratamiento: revisión sistemática [Trabajo Fin de Grado]. República Dominicana: Universidad Iberoamericana; 2021.
27. González-Muñoz M, Rodríguez-Archilla A. Efectividad de los distintos tratamientos de la osteonecrosis de los maxilares asociada a fármacos. *Actual Med*. 2021; 106(812):66-77.

28. Ramírez SH, Rojas CF, Teuber LC, Foncea RC, Goñi EI, Vargas DA. Tratamiento de la osteonecrosis de los maxilares asociada a medicamentos: Enfoque médico-quirúrgico de estadios II y III. *Rev Otorrinolaringol Cir Cabeza Cuello*. 2021; 81(3): 359-68.
29. Roco-Bazález J, Pinto-Galleguillos A, Dethlefs-Canto J. Resección Ósea Guiada por Fluorescencia en Pacientes con Osteonecrosis Mandibular Asociada a Medicamentos: Scoping Review [Trabajo de Titulación Pregrado]. Chile: Universidad Andrés Bello; 2020.
30. Ribeiro de Freitas N, Bonjardim-Lima L, Boaventura de Moura M, Veloso-Guedes CCF, Simamoto-Júnior PC, Magalhães D. Tratamiento con bisfosfonatos e implantes dentales: una revisión sistemática. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2017; 22(2):108-15.
31. Teuber LC, Foncea RC, Rojas CF, Bischhoffshausen PK, Goñi EI, Vargas DA 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*. 2020; 80(4): 469-76.
32. Avendaño ME, Zeni SN. Osteonecrosis de los maxilares asociada a la medicación: estado del arte. *REFO*. 2020; 13(2):30-8.