



UNIVERSIDAD SAN GREGORIO DE PORTOVIEJO

CARRERA DE ODONTOLÓGÍA

**PROYECTO DE INVESTIGACIÓN
Previo a la obtención del título de:**

ODONTÓLOGO

TEMA:

**Osteonecrosis de los maxilares asociada a
bifosfonatos**

Autor:

Cifuentes Zambrano Arianna Milena

Tutor:

Dr. Díaz Pérez Carlos Alberto. PhD.

**Portoviejo – Manabí – Ecuador
2022**

CERTIFICACIÓN DEL TUTOR TÉCNICO

En mi calidad de Tutor del proyecto de investigación titulado: Osteonecrosis de los maxilares asociada a bifosfonatos, realizado por la estudiante Cifuentes Zambrano Arianna Milena, me permito certificar que se ajusta a los requerimientos académicos y metodológicos establecidos en la normativa vigente sobre el proceso de la Unidad de Integración Curricular de la Universidad San Gregorio de Portoviejo, por lo tanto, autorizo su presentación.

A handwritten signature in black ink, consisting of a stylized 'C' and 'A' followed by a horizontal line that extends to the right and then loops back under the signature.

TUTOR

DR. CARLOS ALBERTO DÍAZ PÉREZ. PhD
CIRUJANO MAXILOFACIAL

CERTIFICACIÓN DEL TRIBUNAL

Los suscritos, miembros del Tribunal de sustentación certificamos que este proyecto de investigación ha sido realizado y presentado por el/la estudiante Cifuentes Zambrano Arianna Milena, dando cumplimiento a las exigencias académicas y a lo establecido en la normativa vigente sobre el proceso de la Unidad de Integración Curricular de la Universidad San Gregorio de Portoviejo.

Dra. Lucía Galarza Santana, Mg. Sc.
Presidente del Tribunal.

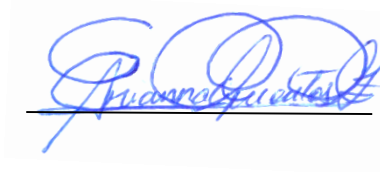
Miembro del Tribunal.

Miembro del tribunal.

DECLARACIÓN DE AUTENTICIDAD Y RESPONSABILIDAD

El autor de este proyecto de investigación declara bajo juramento que todo el contenido de este documento es auténtico y original. En ese sentido, asumo las responsabilidades correspondientes ante cualquier falsedad, ocultamiento u omisión de la información obtenida en el proceso de investigación, por lo cual, me someto a lo dispuesto en las normas académicas de la universidad.

Al mismo tiempo, concedo los derechos de autoría de este proyecto de investigación a la Universidad San Gregorio de Portoviejo por ser la institución que me acogió en todo el proceso de formación para poder obtener el título de Odontólogo.



FIRMA DEL EGRESADO

Arianna Milena Cifuentes Zambrano

DEDICATORIA

Dedico el presente proyecto de investigación a:

Mis padres por ser los pilares fundamentales de mi vida, gracias a su sacrificio, amor y motivación me ha sido posible llegar hasta aquí, haciendo suyos mis logros tanto en mi vida profesional como personal, actuando siempre con los valores que me han inculcado haciéndolos sentir orgullosos de la mujer que han forjado.

Mi hermano por ser una muestra de ejemplo, superación y anhelo de triunfo para mí, por su amor incondicional, por sus palabras de aliento y su compañía.

Mis sobrinos Miguel, Darla y Liam, siendo esto un ejemplo que todo lo que queremos en la vida lo podemos obtener en base a esfuerzo, constancia y con el amor de la familia.

Mi novio Gandhi, por enseñarme que el amor es paciente, generoso y comprensivo, por recordarme mis capacidades para poder superar los obstáculos de la vida y por haber sido parte importante en este gran proceso de cumplir mis sueños.

Mis abuelos Carlota, Ignacio y Alciviades, quienes desde el cielo velan por mis sueños y guían mi camino y a mi mamita Sixta por ser un apoyo incondicional en momentos difíciles.

Mis tías/os Natividad, María, Narcisa, José, Mericis y Julio por ser parte del proceso ayudándome a desarrollar las capacidades y habilidades que adquirí en este largo camino y de los que obtuve una muestra de apoyo y palabras de aliento en los momentos precisos.

Mi amigo Fernando, por haberme demostrado el verdadero significado de la amistad siendo partícipe de los momentos más duros de mi vida, brindándome valiosos consejos que me ayudaron a seguir y no perder mis objetivos.

A todos estaré eternamente agradecida.

AGRADECIMIENTO

Agradezco infinitamente a Dios por brindarme salud, sabiduría y fortaleza en tiempos de adversidad haciendo que todo esto sea posible.

A mis docentes ya que, gracias a su paciencia y carisma, sembraron en mí las ganas de aprender y poner en práctica los conocimientos y valores inculcados profesionalmente buscando siempre ayudar y mejorar la situación de los pacientes.

Un agradecimiento especial a mis tutores de proyecto por su entrega y dedicación en la enseñanza de los métodos que sirvieron de guía para poder concluir este trabajo de investigación, por sus consejos que sin duda fueron indispensables para lograr el objetivo.

Mi agradecimiento a la Universidad San Gregorio de Portoviejo la cual me ha permitido formar profesionalmente en base a una óptima educación y gestión.

Gracias a todas las personas que participaron directa e indirectamente en este proceso de formación personal y profesional.

RESUMEN

La osteonecrosis de los maxilares asociada a bifosfonatos se proyecta como una enfermedad que aqueja a pacientes de edad avanzada, con una mayor incidencia por el sexo femenino. La presente investigación aborda el desarrollo de la enfermedad como consecuencia de la aplicación de tratamientos invasivos en cirugía oral, tales como extracción dental en pacientes con antecedentes de administración de bifosfonatos. El objetivo principal se basa en describir la prevención, diagnóstico y manejo de la osteonecrosis de los maxilares asociada al uso de bifosfonatos en cirugía bucal por medio de una revisión bibliográfica. Se realizó una investigación de tipo descriptiva y cualitativa, mediante el análisis documental en bases de datos electrónicas, revistas científicas, libros y sitios web. El desarrollo y discusión indican que los pacientes con antecedentes de bifosfonatos tienen una íntima relación con el desarrollo de osteonecrosis, por lo cual, el odontólogo debe realizar un diagnóstico mediante exámenes clínicos y radiológicos y compararlos acorde a los criterios de diagnóstico ya establecidos y basarse en los protocolos de atención según el estadio de la enfermedad; además, debe considerar los métodos de prevención primarios y secundarios ante cualquier tratamiento invasivo que se vaya a realizar. La conclusión señala que la osteonecrosis de los maxilares asociada al uso de bifosfonatos es un problema complejo que, aunque no es frecuente, provoca un daño importante en los tejidos y altera la salud y calidad de vida de las personas, por lo cual necesita de mayores estudios para su mejor comprensión, prevención y manejo.

Palabras claves: Osteonecrosis Asociada a Bifosfonato, Extracción Dental, Inhibición osteoclástica, Osteoporosis, Metástasis Ósea.

ABSTRACT

Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws is projected as a disease that afflicts elderly patients, with a higher incidence in females. This research addresses the development of the disease as a consequence of the application of invasive treatments in oral surgery, such as dental extraction in patients with a history of administration of bisphosphonates.

The main objective is based on describing the prevention, diagnosis and management of osteonecrosis of the jaws associated with the use of bisphosphonates in oral surgery through a literature review. Descriptive and qualitative research was carried out through documentary analysis in electronic databases, scientific journals, books and websites. The development and discussion indicate that patients with a history of bisphosphonates have a close relationship with the development of osteonecrosis, for which the dentist must make a diagnosis through clinical and radiological examinations and compare them according to the diagnostic criteria already established and based on care protocols according to the stage of the disease; In addition, she must consider primary and secondary prevention methods before any invasive treatment that is going to be performed. The conclusion indicates that osteonecrosis of the jaws associated with the use of bisphosphonates is a complex problem that, although it is not frequent, causes significant damage to the tissues and alters the health and quality of life of people, for which it requires greater studies for better understanding, prevention and management.

Keywords: Bisphosphonate-Associated Osteonecrosis, Tooth Extraction, Osteoclastic Inhibition, Osteoporosis, Bone Metastasis.

The image shows a handwritten signature in blue ink, which appears to be 'Mariana Quintero'. To the right of the signature is a circular blue stamp. The stamp contains the text 'INSTITUTO VENEZOLANO DE INVESTIGACIONES CIENTÍFICAS' around the top edge, 'CENTRO DE IDIOMAS' in the center, and 'EN-1172' at the bottom. There is also a small emblem in the center of the stamp.

Lic. Mariana Quintero, Mg.Ed.
DIRECTORA CENTRO DE IDIOMAS

The image shows a handwritten signature in blue ink, which appears to be 'Jorge M. Viñan'. The signature is written in a cursive style and is enclosed within a large, horizontal oval shape.

Lic. Jorge M. Viñan, MSc.
DOCENTE DELEGADO

INTRODUCCIÓN

La práctica de cirugía oral tiene como finalidad mejorar la calidad de vida, en base a un correcto diagnóstico y tratamiento quirúrgico o coadyuvante oportuno, de los pacientes que presentan algún problema o enfermedad orientada a los maxilares y estructuras adyacentes a la cavidad oral, el cual puede llegar a comprometer su bienestar general¹.

Uno de los motivos más comunes en la consulta odontológica, es el dolor dental que puede ser causado por la afección del nervio debido a un proceso carioso, enfermedad periodontal y traumatismo, entre otras causas. Cuando el pronóstico es desfavorable y la pieza dental no se puede mantener más tiempo en la boca está indicada la extracción del órgano dental².

Para ejecutar un procedimiento de extracción dental es necesario que el odontólogo considere todos los factores que pueden poner en riesgo la estabilidad o vida del paciente, mediante una correcta anamnesis, minucioso examen clínico y la valoración de los exámenes complementarios. Es de vital importancia conocer las enfermedades que el paciente presenta, el tiempo que las lleva padeciendo, la medicación que se administra para su control, entre otras circunstancias, ya que las mismas pueden repercutir en el éxito del procedimiento¹.

Se debe indagar con mayor énfasis en los pacientes vulnerables, sobre todo en los de edad avanzada, ya que en ellos generalmente se encuentran problemas relacionados al tejido óseo como la osteoporosis, la enfermedad de Paget e inclusive procesos metastásicos óseos por cáncer. En este tipo de patologías la terapia indicada es la administración de los bifosfonatos, debido a que estos fármacos se emplean en condiciones donde se presenta una baja densidad ósea y donde existen antecedentes de fracturas óseas por fragilidad. Usualmente su administración va acompañada con calcio y vitamina D aumentando su capacidad para fortalecer los huesos y previniendo así posteriores fracturas³.

Los bifosfonatos pueden ser administrados por vía oral o intravenosa, por cualquiera de las dos vías este fármaco tiene como efecto adverso el riesgo de desarrollar una condición

patológica denominada osteonecrosis de los maxilares asociada a bifosfonatos (ONMB), la cual causa exposición ósea, se encuentra asociada a un procedimiento invasivo como una extracción dental, desbridamiento de heridas y extirpación de quistes, entre otras. Es necesario que el paciente que será sometido a la ingesta de este fármaco reciba una valoración dental previa, para poder realizar los procedimientos oportunamente sin tener que correr el riesgo de provocar esta enfermedad³.

Es fundamental considerar el desarrollo de esta patología en pacientes de edad avanzada con antecedentes de ingesta de bifosfonatos, que acuden a la consulta dental en busca de un procedimiento de extracción. La exodoncia en un paciente con esta condición puede acarrear problemas graves tanto para él, como para el profesional, debido a un mal manejo de información y estimación del estado general del paciente.

Es responsabilidad del dentista estimar los factores locales y sistémicos asociados con la aparición de la osteonecrosis de los maxilares por administración de bifosfonatos para determinar un posible diagnóstico acorde a la edad del paciente, la enfermedad de base, el tipo de bifosfonato, la vía de administración, la dosis y tiempo de ingesta del fármaco⁴.

El odontólogo debe saber ejecutar el manejo de los pacientes con antecedentes de tratamientos con bifosfonatos, tratando de evitar los procedimientos invasivos que impliquen maniobras con hueso. En dientes con pronósticos desfavorables, se deben realizar procedimientos conservadores como remoción de coronas y posteriormente endodoncias radiculares, se debe evitar la colocación de implantes dentales y solo en casos extremos se realizarán extracciones o procedimientos traumáticos siempre y cuando se tomen las medidas pertinentes para llevarlo a cabo⁵.

El objetivo de este artículo es describir la prevención, diagnóstico y manejo de la osteonecrosis de los maxilares asociada al uso de bifosfonatos en cirugía bucal, para lo cual se ha realizado la revisión y análisis de artículos originales de fuentes primarias en relación con el tema.

METODOLOGÍA

El desarrollo del artículo se llevó a cabo a través de una investigación descriptiva y cualitativa, mediante una revisión bibliográfica para describir el manejo de la osteonecrosis de los maxilares asociada al uso de bifosfonatos en cirugía bucal. Se emplearon bases electrónicas de datos como Scielo, PubMed, Dialnet, Redalyc, Scopus, Medline y el Metabuscador Google Académico, además de revistas científicas, libros, e información de sitios web oficiales de asociaciones tales como American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons (AAOMS) y American College of Rheumatology, las cuales brindan datos de veracidad científica y credibilidad de primera línea. Se utilizó como criterios de búsquedas: osteonecrosis of the jaws related to bisphosphonates, inhibición osteoclástica y manejo odontológico de la osteonecrosis de los maxilares.

Como criterios de inclusión se tomaron en cuenta publicaciones desde el año 2017 al año 2022 a excepción de 4 artículos que datan desde los años 2003, 2004, 2008 y 2015, un documento de posición de la AAOMS del año 2014 y un libro de cirugía oral del año 1999, que por su relevancia se han considerado en la investigación. También fueron tomados en cuenta reportes de casos clínicos, estudios realizados en pacientes con osteoporosis y enfermedades de metástasis óseas tratados con bifosfonatos, los artículos científicos seleccionados fueron en español, portugués e inglés. Asimismo, artículos con disponibilidad de textos completos.

No se tomaron en consideración estudios realizados en pacientes pediátricos y animales.

DESARROLLO Y DISCUSIÓN

Huesos, funciones y proceso fisiológico

Los huesos cumplen funciones vitales de protección, sustento, reservorio y almacenaje de estructuras y sustancias imprescindibles para llevar a cabo la mecánica corporal del ser humano, están formados por una matriz mineralizada y una fracción celular activa. A lo largo de la vida el ser humano está sometido a un ciclo de regeneración de tejido óseo que se basa en un reemplazo persistente de células antiguas por células nuevas, mediante la actividad de los osteoclastos y osteoblastos, de esta manera este tejido puede seguir cumpliendo las funciones vitales. La fragilidad del hueso se encuentra inducida por el desequilibrio en los factores que generan la densidad ósea y la calidad del hueso^{3,6}.

En presencia de ciertas patologías el tejido óseo se degenera con más facilidad de la que se puede regenerar, estimando una gran probabilidad de fracturas. Existen medicamentos como los bifosfonatos que se encargan de actuar en contra del desequilibrio del ciclo por medio de la inhibición del proceso osteoclástico³. Estos medicamentos se unen a los cristales de hidroxapatita en la superficie del hueso aglomerándose y suprimiendo la actividad osteoclástica, lo cual disminuye el ritmo de remodelación ósea y conduce a un aumento en la mineralización de la matriz, por lo que se reduce o impide el debilitamiento del tejido óseo⁴.

Bifosfonatos

Son fármacos con una similitud cercana a los pirofosfatos inorgánicos, los cuales han demostrado resultados favorables en el tratamiento de diferentes patologías asociadas al tejido óseo, en las que se evidencia destrucción ósea como en el caso de metástasis óseas, mieloma múltiple e hipercalcemia maligna o fragilidad por pérdida de densidad ósea en enfermedades como la de Paget y la osteoporosis^{3,4,5,7}.

Vías de administración de los bifosfonatos y efectos adversos.

Los bifosfonatos pueden ser administrados por vía oral como el Alendronato (Fosamax), Risedronato (Actonel) e ibandronato (Boniva) o vía intravenosa como el Pamidronato,

Ibandronato y el Ácido zoledrónico (Reclast, Zometa)³. Sin embargo, la vía intravenosa se asocia a mayores complicaciones tras el uso de estos medicamentos, se ha constatado que los bifosfonatos intravenosos pueden permanecer en el cuerpo alrededor de 10 años⁸.

En relación con lo antes mencionado, existe preocupación tras la terapia extensa con bifosfonatos por el riesgo de desarrollar complicaciones como la osteonecrosis de los maxilares debido a la retención esquelética prolongada del medicamento en pacientes que padecen de osteoporosis, cáncer con metástasis óseas o mieloma múltiple, sobre todo asociados al uso de ácido zoledrónico^{3,4,7,9}. Ikesue et al.¹⁰ además relacionan el riesgo de osteonecrosis con la práctica de tratamientos invasivos en la cavidad oral como extracciones dentales realizadas previo o posterior al inicio del tratamiento medicamentoso.

En mención a lo citado se destaca que los bifosfonatos a pesar de ser medicamentos de elección para tratar enfermedades asociadas a la degeneración ósea, en conjunto con la práctica de extracciones dentales, son fármacos con probabilidades de desarrollar efectos adversos severos, sobre todo cuando su administración es crónica, esto debido a su facilidad de alojamiento en los tejidos óseos, ya que, es el lugar donde ejercen con mayor énfasis su acción.

Osteonecrosis de los maxilares

La osteonecrosis de los maxilares (ONM) ha sufrido modificaciones a lo largo del tiempo en cuanto a su designación. Fue descrita en primera ocasión, por Marx en el año 2003, relacionada al uso de bifosfonatos, por medio de un reporte de 36 casos clínicos de exposiciones óseas, con presencia de dolor en los maxilares, sin resultados a tratamientos médicos y quirúrgicos, con antecedentes de ingesta de pamidronato y ácido zoledrónico¹¹.

Posteriormente en el año 2004 mediante un artículo, Ruggiero et al.¹² a cargo de la farmacéutica productora de pamidronato y ácido zoledrónico, reportaron 63 casos más de osteonecrosis maxilar asociadas a estos fármacos, generando el cambio de ONM a Osteonecrosis de la Mandíbula Asociada o Relacionada con Bifosfonatos (ONMB).

Con el avance del tiempo y el surgimiento de nuevos estudios, en el año 2014 la Asociación Americana de Cirujanos Orales y Maxilofaciales (AAOMS), propuso reemplazar el término ONMB por osteonecrosis de la mandíbula relacionada con medicamentos (ONMM), puesto que, se identificó que además de los bifosfonatos, existían otros fármacos que acrecentaban el riesgo de generar osteonecrosis de los maxilares^{5,10,13}. Sin embargo, estudios realizados en pacientes con metástasis óseas revelaron que, estos fármacos presentan una menor incidencia para el desarrollo de la osteonecrosis en contraste con los bifosfonatos^{14,15}. La osteonecrosis de los maxilares es una enfermedad que, a pesar de no ser tan común, ha tenido una trascendencia a lo largo del tiempo y ha pasado por varios estudios tomando diferentes denominaciones según su asociación con los medicamentos y casos analizados.

Prevalencia

El desarrollo de la osteonecrosis de los maxilares es relativamente baja, sin embargo el surgimiento es un riesgo latente que debe ser puesto a consideración en todo paciente con antecedentes de ingesta de bifosfonatos dependiendo de la dosis, tiempo de terapia y vía de administración.

La presencia de osteonecrosis puede variar según la vía de administración, se ha considerado que los pacientes que ingieren bifosfonatos orales tienen una predisposición a presentar la patología en un tiempo determinado mayor a tres años de estar bajo el tratamiento, mientras que los pacientes que son tratados por bifosfonatos intravenosos solo necesitan estar sometidos un tiempo menor a 1 año, esto varía conforme a el tipo de bifosfonato intravenoso⁷.

En un estudio de reporte de 8 casos clínicos desde el año 2010 al año 2015 de pacientes tratados con bifosfonatos, que la osteonecrosis se presentó en menor porcentaje en los pacientes con osteoporosis y el mayor porcentaje se encontró en individuos con patologías oncológicas, además, la incidencia se reflejó en gran parte hacia el sexo femenino¹⁶.

Sin embargo, Díaz et al.¹⁷ realizaron un análisis de 19 casos reportados desde el año 2005 al 2015, donde obtuvieron como resultado un mayor porcentaje de pacientes con osteonecrosis maxilar asociada a bifosfonatos en pacientes con osteoporosis, que, en pacientes con patologías oncológicas, pero al igual que el estudio citado anteriormente era prevalente en el sexo femenino.

Un estudio actualizado del año 2020, donde se analizaron cerca de 50 casos de ONM, ratificó nuevamente la prevalencia de la enfermedad en el sexo femenino, no obstante, la ONM prima en pacientes con patologías oncológicas, esto en base a los porcentajes analizados donde se obtuvo un 56% del total de los casos, pero aun así la segunda cifra mayoritaria la adquirieron los casos con osteoporosis¹⁸.

Si bien es cierto que, se encuentran variaciones en los estudios mencionados con anterioridad, es posible destacar, que el factor local desencadenante de la osteonecrosis en la mayoría de los casos está relacionado a procedimientos dentoalveolares como extracción dental y su localización es más frecuente en la mandíbula que en el maxilar^{10,11,16,18-21}.

Diagnóstico

La AAOMS, define la ONMB como una enfermedad que debe cumplir con tres características fundamentales para su identificación, por lo cual, se debe evidenciar: presencia de tejido óseo expuesto con proceso fistuloso intraoral o extraoral en la región maxilofacial con un tiempo estimado mayor a 8 semanas, historial farmacológico con agentes antirresortivos y ausencia de antecedentes de radioterapia en los maxilares o enfermedad metastásica evidente en los maxilares¹³. Se ha determinado acorde a varios estudios que la exposición ósea y el tejido óseo necrótico son signos cruciales para el diagnóstico de la enfermedad^{5,11,16,19}.

La evaluación del cuadro clínico mediante un examen intraoral y extraoral es esencial para llegar al diagnóstico, generalmente el paciente puede reflejar diferentes signos y síntomas en razón del estadio de la enfermedad como: dolor dental sin motivo odontogénico, dolor incidente indescriptible e irradiado o no al área de la articulación temporomandibular, dolor

en la región de senos paranasales que puede asociarse a proceso inflamatorio y aumento de tamaño de en la mucosa sinusal, pérdida de la audición, movilidad dental no asociada a patología periodontal y presencia de proceso fistuloso periapical o periodontal sin causa aparente¹³.

La valoración de los hallazgos radiográficos es de la misma manera imprescindible, sirve de complemento a el examen clínico, además su identificación es de ayuda para el diseño de la terapéutica por la cual se va abordar la patología, en pacientes con ONMB es posible evidenciar signos como: resorción o daño del tabique interdental no asociado a patología periodontal, alteraciones en el trabeculado óseo y en la conformación de tejido óseo posterior a una exodoncia, esclerosis ósea asociada a los maxilares específicamente en áreas como el hueso basilar y alteraciones en el tamaño del ligamento periodontal y lamina dura¹³.

La difusión de la enfermedad y la limitación del área de necrosis se pueden verificar por medio de los hallazgos radiográficos, siendo estos un punto importante en el diagnóstico y plan de tratamiento, puesto que permiten tener una percepción del estado de los tejidos, lo que resulta útil al realizar los procedimientos quirúrgicos, llevar un control post operatorio y considerar el pronóstico de la enfermedad^{4,19}.

En los estadios iniciales de la osteonecrosis de los maxilares es posible observar esclerosis ósea focal con un trabeculado desorganizado y escasa diferenciación córtico-medular, en estadios tardíos la presencia de secuestros óseos es evidente. Aunque los hallazgos radiográficos son cruciales para el diagnóstico no forman parte de los criterios establecidos para su determinación²². El cuadro clínico y los hallazgos radiográficos son elementos de relevancia en la valoración del paciente acorde a ellos y en base a los criterios de diagnóstico se puede establecer el estadio de la enfermedad, esto es imprescindible al momento de elegir la alternativa de tratamiento.

La osteonecrosis de los maxilares cuenta con una estadificación, en la cual basándose en el cuadro clínico y los hallazgos radiográficos se puede identificar el estadio en el que se encuentra el paciente, esto será de utilidad para escoger la alternativa de tratamiento, el dentista puede categorizar la enfermedad a raíz de las siguientes etapas:

Principalmente se considera en Categoría de riesgo a los pacientes tratados con bifosfonatos en los cuales se evidencia ausencia de hueso necrótico; en la Etapa 0 se encuentra presencia de signos y síntomas imprecisos y alteraciones radiográficas; en la Etapa 1 se halla exposición y necrosis ósea, ausencia de síntomas y proceso infeccioso; en la Etapa 2 se detecta exposición y necrosis ósea relacionada a proceso infeccioso por presencia de dolor y eritema localizado en el área de exposición ósea con o sin supuración y por ultimo la Etapa 3 en la que se observa exposición y necrosis ósea, presencia de proceso fistuloso en el tejido óseo con dolor e infección que puede localizarse o extenderse a otras áreas de los maxilares ocasionando fracturas, fistulas extraorales y comunicaciones bucosinusales¹³.

Consideraciones para el tratamiento y manejo odontológico

La vía de administración de los bifosfonatos se escoge de acuerdo a ciertos parámetros relacionados con la enfermedad a tratar, ellos son: tipo de bifosfonato, duración del tratamiento y análisis de las condiciones especiales del paciente. La aplicación injustificada de bifosfonatos, el uso de altas dosis durante periodos prolongados o en conjunto con la ejecución de procedimientos dentales invasivos, como desbridamiento de heridas, exodoncias, cirugías bucales, o tratamientos que impliquen la manipulación de tejido óseo pueden ser considerados como factores de riesgo^{3,5,8}.

El análisis de las historias clínicas y odontológicas de los pacientes que serán o están siendo sometidos a tratamiento con bifosfonatos es de vital importancia porque se necesita realizar los procedimientos odontológicos previo al inicio del uso de estos medicamentos o si ya están en uso, realizarlos con mayor precaución para prevenir los daños óseos asociados a los procederes quirúrgicos. De ser imprescindible realizar cirugía ósea en pacientes que reciben tratamiento con bifosfonatos es recomendable una interconsulta con el doctor del paciente con el fin de intercambiar información que puede ser de ayuda para el éxito del tratamiento odontológico^{9,13,18}. La aplicación de tratamientos dentales conservadores, como operatoria, endodoncia y terapias periodontales no invasivas, es decir, sin manipulación de tejido óseo disminuyen el riesgo de incidencia de osteonecrosis de los maxilares en el paciente^{6,21}.

Los factores de riesgo se consideran en favor del fármaco que ingiere el paciente, los procedimientos a los que se encuentre expuesto y el tipo de enfermedad que posee, estos factores deben ser evaluados por el odontólogo y el médico de cabecera con el objetivo de disminuir la probabilidad de generar una ONM, en estos casos se implementan acciones de prevención y aplicación de tratamientos mínimamente invasivos.

El tratamiento de la osteonecrosis de los maxilares varía dependiendo del estadio de la enfermedad. Frente a este factor se encuentran dos opciones para su erradicación; las orientadas al plano conservador mediante el cuidado de la higiene oral con enjuagues bucales, antimicrobianos tópicos, antibioticoterapia en situaciones que lo ameriten y sobretodo eliminación de patologías dentales activas; y las dirigidas al plano invasivo o quirúrgico que van acorde a la extensión a tratar. Los casos simples pueden realizarse de manera ambulatoria y los casos más complejos en centros especializados, deberían además emplearse medidas adyuvantes como para favorecer el pronóstico del tratamiento^{13,23}. Se consideran las intervenciones locales en las que se realiza la extirpación única del hueso necrótico y las intervenciones radicales las que se ejecutan mediante la extirpación del hueso necrótico y contiguo hasta percibir sangrado en la extensión del área, mandibulectomía marginal/segmentaria²¹. La evidencia científica ha demostrado que, en pacientes con osteonecrosis avanzada, el tratamiento quirúrgico resulta ser más efectivo que el tratamiento no quirúrgico^{10,23}.

Al considerar las alternativas de tratamiento se puede decir que, los métodos conservadores van encaminados a los casos en los que no se evidencia una progresión de la enfermedad, ni interrupción de la terapia con el fármaco y donde el dolor se puede controlar. Cuando la situación refiere un caso contrario a lo mencionado y el paciente no muestra resultados ante las estrategias conservadoras, será necesario un tratamiento quirúrgico^{10,20,21}.

La elección del tipo de tratamiento que requiere el paciente es crucial para el manejo y curación de la ONM, sobre todo porque una mala elección de tratamiento puede contrarrestar los síntomas, pero no ayuda a la erradicación del problema y consecuentemente puede provocar recurrencias de la enfermedad. Deberán implementarse técnicas conservadoras en

los casos simples, mientras que las técnicas más complejas e invasivas deberán destinarse a casos donde la enfermedad ha avanzado extensamente y se necesite extirpar completamente la lesión.

En la tabla 1 se relaciona el protocolo de tratamiento de la osteonecrosis de los maxilares según el estadio en que se encuentre.

<i>Estadio I</i>	<i>Estadio II</i>	<i>Estadio III</i>
Suspensión del bifosfonato de ser necesario por parte del especialista prescriptor.	Suspensión del bifosfonato de ser necesario por parte del especialista prescriptor.	Suspensión del bifosfonato de ser necesario por parte del especialista prescriptor.
Enjuagues con colutorio de clorhexidina al 0,12% o al 0,2% cada 12 horas durante 15 días.	Enjuagues con colutorio de clorhexidina al 0,12% o al 0,2% cada 12 horas durante 15 días.	Administración de antibioterapia oral y enjuagues con clorhexidina según la pauta del estadio II.
Realizar controles posteriores a los 15 días para indicar mantenimiento de la pauta o aplicación de tratamiento del estadio II.	Administrar antibioterapia oral de manera empírica (mientras no se disponga de resultados de cultivo y antibiograma): Indicación: Amoxicilina/ácido clavulánico 2.000/125 mg cada 12 horas por 15 días. En pacientes alérgicos a Penicilina: Levofloxacino 500 mg Cada 24 horas, por 15 días. Alternativa: Azitromicina.	Eliminación de secuestro óseo, incluyendo la exodoncia de los dientes involucrados si precisara, irrigación del lecho quirúrgico con clorhexidina 0,12% y cierre del defecto con material reabsorbible bajo anestesia local.
Al mes para reforzar los métodos de prevención y restaurar la terapia con bifosfonatos en evidencia de mejoría.	Administrar anti-inflamatorios no esteroideos (AINES) por vía oral. Realizar controles posteriores a los 15 días para indicar mantenimiento de la pauta o cambio en evidencia de mejoría por las indicaciones del estadio I.	Realizar controles posteriores a los 15 días para indicar suspensión de antibióticos y antiinflamatorios en evidencia de mejoría y refuerzo de métodos de prevención en dientes remanentes, en resultados desfavorables mantenimiento de la pauta.
	Al mes para reforzar los métodos de prevención y restaurar la terapia con bifosfonatos en resultados favorables o en caso de persistencia aplicación de tratamiento del estadio III.	Al mes para restaurar la terapia con bifosfonatos en caso de mejoría y refuerzo de los métodos de prevención o en caso de persistencia programación de nueva cirugía bajo anestesia local, seleccionando métodos como legrado tejido óseo necrótico, resección en bloque acompañados de placa de reconstrucción o desbridamiento eliminando áreas de ON que produzcan irritación mucosa, se deben evitar injertos.

Fuente: Elaborado propio. Adaptado de Junquera LM, Martín-Granizo R. *Diagnóstico, prevención y tratamiento de la osteonecrosis de los maxilares por bisfosfonatos: Recomendaciones de la Sociedad Española de Cirugía Oral y Maxilofacial (SECOM)*. *Revista Española de Cirugía Oral y Maxilofacial*, 2008, vol 30, no 3. 2008;153–155.

Kim et al.²⁰ señalan que el éxito del tratamiento quirúrgico de la osteonecrosis depende de la técnica empleada y el modo de anestesia, puesto que, los pacientes asistidos bajo anestesia local han presentado un mal pronóstico en relación a los tratados mediante anestesia general, se considera esto puesto que, este tipo de anestesia permite al cirujano extirpar las lesiones de una manera más íntegra y radical. De igual manera, la aplicación de tratamientos quirúrgicos más extensos presenta mejores resultados, que los menos extensos²¹.

Al momento de aplicarse una alternativa quirúrgica, un estudio ha señalado que el manejo adecuado de los tejidos blandos confiere una baja probabilidad de tener como resultado una dehiscencia de la herida, debido a que, una correcta técnica facilita la liberación de factores que ayudan a la curación de la herida y por ende otorga probabilidades favorables en el éxito del tratamiento²⁵. Esto concuerda con Hsu et al²⁶ quienes añaden que las suturas sin tensión ayudan a la cicatrización de la herida induciendo el cierre primario de los tejidos blandos. No obstante, Bermúdez et al.⁸ citan que el resultado de una correcta cicatrización está regido por el uso de antibióticos aplicados en los tiempos de pre y post-extracción e inclusive deben ser utilizados hasta que la herida esté totalmente cicatrizada, para disminuir el riesgo de recurrencia.

En función de lo referido, la respuesta positiva de cicatrización y por ende el éxito del tratamiento de la ONM, varía acorde al correcto manejo de factores como la técnica quirúrgica, método anestésico, manejo de tejidos y empleo de farmacoterapia.

Prevención

Dentro de los métodos preventivos se encuentra la identificación oportuna de pacientes con factores de riesgo bajo o alto de presentar la enfermedad, por lo cual, el odontólogo debe realizar una valoración en interconsulta con el médico tratante en base a ciertos parámetros como: la indicación de terapia con bisfosfonatos, exposición previa a bisfosfonatos, marco de tiempo para iniciar la ingesta, si existe una posibilidad para que el dentista realice procedimientos dentales o existe la necesidad de comenzar la terapia de inmediato, pronóstico del paciente y estado general de salud, así como conocer si se está utilizando cualquier otro agente con posibles efectos secundarios oral. El odontólogo discutirá los

riesgos de desarrollar osteonecrosis con el paciente y coordinará el seguimiento del cuidado bucal^{3,13,27}.

El odontólogo tiene como opción el poder implementar medidas preventivas primarias o secundarias, esto según la condición del paciente. Las primarias se orientan al cuidado de la salud bucal del paciente, mediante la restauración o mantenimiento de correctos hábitos de higiene y la reducción o eliminación de los factores de riesgo que sirven de condicionantes para la enfermedad, por lo cual, deben implementarse antes, durante y posterior al tratamiento con bifosfonatos; y las secundarias utilizadas como diagnóstico precoz de la osteonecrosis, con el fin de que la valoración temprana y oportuna de los primeros signos otorgue un mayor porcentaje de aceptación al tratamiento^{28,29}.

La prevención primaria tiene dos fases: una de pretratamiento en la que se debe evaluar el estado dentoperiodontal del paciente que nunca ha ingerido bifosfonatos a través de un examen clínico y radiográfico para posteriormente diseñar el plan de tratamiento en consenso con el médico tratante; y la fase de tratamiento que engloba aquellos pacientes con antecedentes de ingesta de bifosfonatos en los que se debe llevar un programa de seguimiento para mantener disminuidos los factores de riesgo que promuevan la osteonecrosis de los maxilares²⁹.

Las medidas preventivas deben ser consideradas dentro del área odontológica como parámetros iniciales para el manejo de un paciente que empieza el tratamiento con bifosfonatos o bien ya lo ha iniciado, esto asegurará el bienestar del paciente frente a una posible patología y la confiabilidad de realizar algún procedimiento en caso de requerirse para el odontólogo.

Manejo odontológico

El odontólogo acorde al manejo de pacientes con antecedentes de ingesta de bifosfonatos, debe considerar la exodoncia de dientes en mal estado e incluir terapias conservadoras de endodoncia y prostodoncia en dientes con buen pronóstico; colocación de férulas de estabilización periodontal para dientes con movilidad de grado 1 o 2 en pacientes con buena

higiene dental, y exodoncia de dichos dientes en pacientes con higiene oral deficiente; las áreas de infección deben ser identificadas y tratadas. Las cirugías orales que requiera el paciente deben realizarse antes de iniciar el tratamiento con bisfosfonatos^{13,29,30}. Ante una extracción debe analizarse el tiempo preoperatorio en el que se suministren antibióticos de manera profiláctica para prevenir el riesgo de infección, asimismo, debe evitarse la postergación de las extracciones que se requieran, ya que, esta acción solo aumenta el riesgo de aparición de la osteonecrosis²³.

Las medidas conservadoras aun cuando son las alternativas de elección, deben analizarse frente a casos donde no se pueden postergar más los procedimientos invasivos puesto que, su aplicación prolongada puede complicar la situación.

Otto et al.³⁰ indican, que se deben evitar los procedimientos invasivos en pacientes de riesgo elevado a excepción de que se encuentren procesos infecciosos que no puedan ser manejados con terapia simple. De igual manera expresa que los pacientes de riesgo bajo no tienen contraindicada las extracciones simples y cirugías que no impliquen osteotomía, inclusive pueden ser realizadas bajo atención primaria. En casos de sospechas de riesgo de desarrollo de osteonecrosis es importante que se derive al paciente a un centro de oncología oral y maxilofacial y en situaciones de tener que realizar un procedimiento dental invasivo inevitable, se debe consultar con el médico tratante para una revaloración del riesgo.

Por otro lado, Nicolatou et al.²⁷ manifiestan que “la terapia con bifosfonatos no debe iniciarse antes de que la mucosa haya cicatrizado y se haya producido una remodelación ósea adecuada; es poco probable que esto suceda dentro de 1 mes del tratamiento dental” (P,127). Además, se debe educar a los pacientes sobre los posibles signos y síntomas asociados a la osteonecrosis como: dolor, hinchazón o entumecimiento de los dientes o mucosas, de ser así se debe indicar informar o asistir al odontólogo o médico tratante de manera oportuna.

Si bien es cierto que los procedimientos quirúrgicos en pacientes tratados con bifosfonatos son de incidencia para la osteonecrosis, esto debe ser valorado junto a otros factores influyentes, sólo así se puede prevenir la enfermedad. En casos de pacientes ya expuestos a la patología se ha evidenciado que la terapia quirúrgica de manera oportuna ha logrado

conseguir mejores resultados en cuanto a tratamiento y resolución del problema siempre y cuando el proceso vaya acompañado de un control consecutivo de la evolución del área afectada.

CONCLUSIONES

La osteonecrosis de los maxilares asociada al uso de bifosfonatos (ONM) es un problema complejo que, aunque no es frecuente, provoca un daño importante en los tejidos y altera la salud y calidad de vida de las personas, por lo cual necesita de mayores estudios para su mejor comprensión, prevención y manejo. El mayor riesgo de desarrollar ONM lo tienen los pacientes de sexo femenino tratados por enfermedades oncológicas, donde los bifosfonatos muestran una mayor incidencia en su aparición en relación con otros fármacos utilizados para las mismas patologías; la vía de administración endovenosa es la más asociada a su desarrollo porque favorece una rápida difusión en los tejidos y una permanencia prolongada del fármaco en el cuerpo. El odontólogo de práctica general juega un papel importante dentro del cuadro de ONM asociada a bifosfonatos, tanto para su prevención como para su diagnóstico y correcto manejo; es el primero que debe detectar los posibles factores de riesgo y trabajarlos en conjunto con el médico tratante del paciente, aplicando los protocolos recomendados para su manejo en cirugía oral, y en presencia de la enfermedad determina las alternativas de tratamiento, evaluando si es posible tratarla en el consultorio odontológico o si debe derivarse a un centro especializado de cirugía oral.

BIBLIOGRAFÍA

1. Hupp JR, Ellis E, Tucker MR. Cirugía Oral Y Maxilofacial Contemporanea [Internet]. 7th ed. España: Elsevier Health Sciences; 2020 [citado 7 de febrero de 2022]. 720 p. Disponible desde: https://books.google.es/books?hl=es&lr=&id=jfLcDwAAQBAJ&oi=fnd&pg=PP1&dq=practica+de+cirugia+oral&ots=k_Z8e_kPfc&sig=yqHLdLgcBTbunf4Y--gYFE1E-U#v=onepage&q=practica%20de%20cirugia%20oral&f=false
2. Samuel LL, Céspedes NL, Villalón MF. La pérdida dentaria. Sus causas y consecuencias. Revista de Medicina Isla de la Juventud [Internet]. 2018 [citado 7 de febrero de 2022]; Vol. 19 (2). Disponible desde: <http://www.remij.sld.cu/index.php/remij/article/view/212/417>
3. Bolster M. Bisphosphonate Therapy [Internet]. Atlanta: American College of Rheumatology; 2020 [citado 7 de febrero de 2022]. Disponible desde: <https://www.rheumatology.org/I-Am-A/Patient-Caregiver/Tratamientos/Tratamiento-con-Bifosfonatos>
4. Spezzia S. Manifestações ósseas bucais da osteoporose. Rev. Ciênc. Méd. [Internet]. 2017 [citado 9 de febrero de 2022]; Vol. 26 (2): 67-76. Disponible desde: <https://seer.sis.puc-campinas.edu.br/cienciasmedicas/article/view/3543>
5. Kim J-W, Kwak MK, Han JJ, et al. Medication related osteonecrosis of the jaw: 2021 position statement of the Korean Society for bone and Mineral Research and the Korean Association of Oral and Maxillofacial Surgeons: Journal of Bone Metabolism [Internet]. 2021 [citado 9 de febrero de 2022]; Vol. 28 (4): 279-296. Disponible desde: <https://doi.org/10.11005/jbm.2021.28.4.279>
6. Lafita J. Fisiología y fisiopatología ósea. Anales Sis San Navarra [Internet]. 2003 [citado 9 de febrero 2022]; Vol. 26 (3): 7-17. Disponible desde: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1137-66272003000600002&lng=es .
7. Rangeón PS, Ostrosky A, Pérez D, et al. Osteonecrosis por bifosfonatos: presentación de un caso clínico. Revista del Ateneo Argentino de Odontología [Internet]. 2019

[citado 10 de Febrero 2022]; Vol. 61 (2). Disponible desde: <https://docs.bvsalud.org/biblioref/2020/04/1095356/raao19-2-art4.pdf>

8. Bermúdez EB, Serrera MÁ, Gutiérrez A, et al. Prophylaxis and antibiotic therapy in management protocols of patients treated with oral and intravenous bisphosphonates. *Journal of Clinical and Experimental Dentistry* [Internet]. 2017 [citado 12 de febrero de 2022]; Vol. 9 (1): 141–149. Disponible desde: <https://doi.org/10.4317/jced.53372>
9. Spezzia S. Implicações Odontológicas oriundas do emprego dos bisfosfonatos. *Revista Ciências e Odontologia* [Internet]. 2022 [citado 12 de Febrero de 2022]; Vol. 6 (1). Disponible desde: <http://revistas.icesp.br/index.php/RCO/article/view/1613/1500>
10. Ikesue H, Mouri M, Tomita H, et al. Associated characteristics and treatment outcomes of medication-related osteonecrosis of the jaw in patients receiving denosumab or zoledronic acid for bone metastases. *Supportive Care in Cancer* [Internet]. 2021 [citado 14 de febrero de 2022]; Vol. 29 (8): 4763–4772. Disponible desde: <https://doi.org/10.1007/s00520-021-06018-x>
11. Marx RE. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. *J Oral Maxillofac Surg* [Internet]. 2003 [citado 16 de febrero de 2022]; Vol. 61 (9). Disponible desde: [https://www.joms.org/article/S0278-2391\(03\)00720-1/fulltext](https://www.joms.org/article/S0278-2391(03)00720-1/fulltext)
12. Ruggiero SL, Mehrotra B, Rosenberg TJ, Engroff SL. Osteonecrosis of the jaws associated with the use of bisphosphonates: a review of 63 cases. *J Oral Maxillofac Surg* [Internet]. 2004 [citado 16 de febrero de 2022]; Vol. 62 (5). Disponible desde: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0278239104001958>
13. Ruggiero SL, Fantasia J, Goodday R, et al. Medication-related osteonecrosis of the jaw-2014 update special committee on medication-related osteonecrosis of the jaws. *American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons* [Internet]. 2014 [citado 16 de febrero de 2022]. Disponible en: https://www.aaoms.org/docs/govt_affairs/advocacy_white_papers/mronj_position_paper.pdf

14. Ikesue H, Doi K, Morimoto M, et al. Switching from zoledronic acid to denosumab increases the risk for developing medication-related osteonecrosis of the jaw in patients with bone metastases. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology* [Internet]. 2021 [citado 17 de febrero de 2022]; Vol. 87 (6): 871–877. Disponible desde: <https://doi.org/10.1007/s00280-021-04262-w>
15. Ikesue H, Doi K, Morimoto M, et al. Risk evaluation of denosumab and zoledronic acid for medication-related osteonecrosis of the jaw in patients with bone metastases: a propensity score-matched analysis. *Supportive Care in Cancer* [Internet]. 2022 [citado 17 de febrero de 2022]; Vol. 30 (3): 2341–2348. Disponible desde: <https://doi.org/10.1007/s00520-021-06634-7>
16. Cadena JL, Romero JC, Lara NV, Tapia DC. Osteonecrosis de los maxilares inducida por bifosfonatos (OMB): revisión de la literatura y análisis de ocho casos. *Revista Mexicana de Cirugía Bucal y Maxilofacial* [Internet]. 2018 [citado 18 de febrero de 2022]; Vol. 14 (2): 89-98. Disponible desde: <https://www.medigraphic.com/pdfs/cirugiabucal/cb-2018/cb182d.pdf>
17. Diaz SA, Naval GL, Muñoz MF, et al. Manejo de la osteonecrosis maxilar asociada al uso de medicamentos en virtud de su estadio clínico: análisis de 19 casos. *Revista Española de Cirugía Oral y Maxilofacial* [Internet]. 2018 [citado 18 de febrero de 2022]; Vol. 40 (3). Disponible desde: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S113005581730028X>
18. Castellano F, Genovez A, Villalobos M, Gorrin D, Albornoz E. Osteonecrosis de los maxilares relacionada a medicamentos (bisfosfonatos) en el Postgrado de Cirugía Bucal UCV, período 2005-2019: Serie de casos. *Acta Odontol Venez* [Internet]. 2020 [citado 18 de febrero de 2022]; Vol. 58 (2): 3–4. Disponible desde: <https://www.actaodontologica.com/ediciones/2020/2/art-2/>
19. Tofé VI, Bagán L, Bagán JV. Osteonecrosis of the jaws associated with denosumab: Study of clinical and radiographic characteristics in a series of clinical cases. *Journal of Clinical and Experimental Dentistry* [Internet]. 2020 [citado 19 de febrero de 2022]; Vol. 12 (7): 676–681. Disponible desde: <https://doi.org/10.4317/jced.57019>

20. Kim HY, Lee SJ, Kim SM, et al. Extensive surgical procedures result in better treatment outcomes for bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw in patients with osteoporosis. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* [Internet]. 2017 [citado 19 de febrero de 2022]; Vol.75 (7): 1404–1413. Disponible desde: <https://doi.org/10.1016/j.joms.2016.12.014>
21. Watanabe T, Asai K, Fukuhara S, et al. Effectiveness of surgery and hyperbaric oxygen for antiresorptive agent-related osteonecrosis of the jaw: A subgroup analysis by disease stage. *PloS One* [Internet]. 2021 [citado 21 de febrero de 2022]; Vol. 16 (1). Disponible desde: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0244859>
22. Velasco LS, Garcia BI, Marin FV, Cano MD. Estadios radiológicos de la osteonecrosis mandibular y maxilar a partir de un estudio de prevalencia de los hallazgos radiológicos en la osteonecrosis maxilar y mandibular relacionada con el tratamiento por bifosfonatos. *Seram* [Internet]. 2018 [citado 21 de febrero de 2022]. Disponible desde: <https://piper.espacio-seram.com/index.php/seram/article/view/2769>
23. Kishimoto H, Noguchi K, Takaoka K. Novel insight into the management of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ). *The Japanese Dental Science Review* [Internet]. 2019 [citado 22 de febrero de 2022]; Vol. 55 (1): 95–102. Disponible desde: <https://doi.org/10.1016/j.jdsr.2018.09.002>
24. Junquera LM, Martín GR. Diagnóstico, prevención y tratamiento de la osteonecrosis de los maxilares por bisfosfonatos: Recomendaciones de la Sociedad Española de Cirugía Oral y Maxilofacial (SECOM). *Rev Esp Cirug Oral y Maxilofac* [Internet]. 2008 [citado 22 de febrero de 2022]; Vol. 30 (3): 145-156. Disponible desde: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1130-05582008000300001&lng=es.
25. Marcianò A, Rubino E, Pedito M, et al. Oral Surgical Management of Bone and Soft Tissues in MRONJ Treatment: A Decisional Tree. *Life (Basilea)* [Internet]. 2020 [citado 23 de febrero de 2022] Vol. 10 (7): 99. Disponible desde: <https://www.mdpi.com/2075-1729/10/7/99/htm>

26. Hsu KJ, Hsiao SY, Chen PH, et al. Investigation of the Effectiveness of Surgical Treatment on Maxillary Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw: A Literature Review. *J Clin Med* [Internet]. 2021 [citado 24 de febrero de 2022]; Vol. 10 (19). Disponible desde: <https://www.mdpi.com/2077-0383/10/19/4480/htm>
27. Nicolatou GO, Schiødt M, Mendes RA, et al. Medication-related osteonecrosis of the jaw: definition and best practice for prevention, diagnosis, and treatment. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* [Internet]. 2019 [citado 26 de febrero de 2022]; Vol. 127 (2). Disponible desde: [https://www.oooojournal.net/article/S2212-4403\(18\)31193-3/fulltext](https://www.oooojournal.net/article/S2212-4403(18)31193-3/fulltext)
28. Campisi G, Mauceri R, Bertoldo F, et al. Medication-Related Osteonecrosis of Jaws (MRONJ) Prevention and Diagnosis: Italian Consensus Update 2020. *Int J Environ Res Public Health* [Internet]. 2020 [citado el 26 de febrero de 2022]; Vol. 17 (16). Disponible desde: <https://www.mdpi.com/1660-4601/17/16/5998/htm>
29. Di Fede O, Panzarella V, Mauceri R, et al. The Dental Management of Patients at Risk of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw: New Paradigm of Primary Prevention. *Biomed Res Int* [Internet]. 2018 [citado 26 de febrero de 2022]. Disponible desde: <https://www.hindawi.com/journals/bmri/2018/2684924/>
30. Otto S, Tröltzsch M, Jambrovic V, et al. Tooth extraction in patients receiving oral or intravenous bisphosphonate administration: A trigger for BRONJ development. *J Craniomaxillofac Surg* [Internet]. 2015 [citado 27 de febrero de 2022]; Vol. 43 (6). Disponible desde: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1010518215000931>